VOL. 108

APRILIE - IUNIE
2004

ISSN: 0048-7848
Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

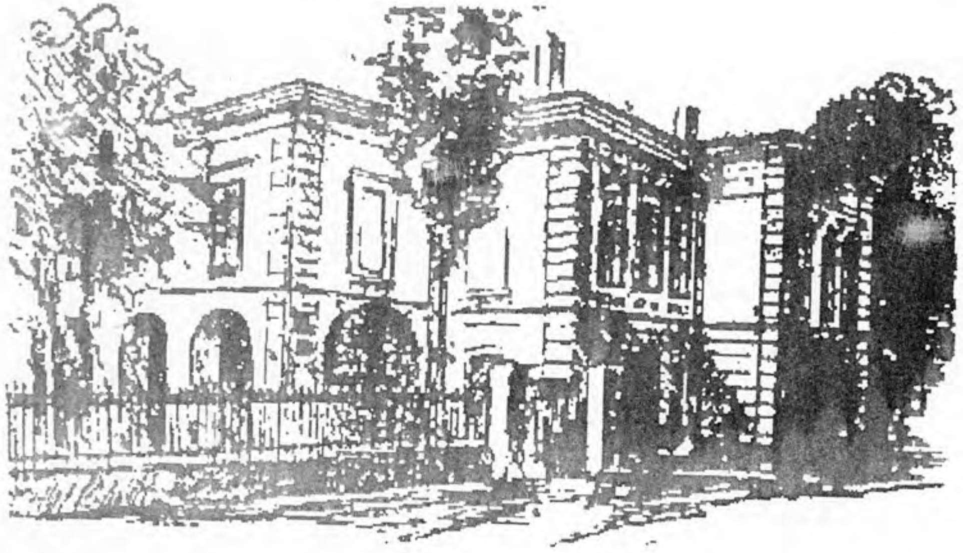
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SIGILLUM SOCIETATIS MEDICINALIS ET NATURAE CURIOSORUM IN PRINCIPATU MOLDAVIAE
SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu MOLDOVAN, Florin GRECU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Lucian Laurenţiu INDREI, Florin PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina Draga CĂRUNTU, Carmen COTRUTZ, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Alexandru CHIRIAC

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMÂNIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 108/2004, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA : IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 442980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu : O clasificare a spitalelor din Franţa 249

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Irena Răileanu, D. Grahek, V. Rusu, Françoise Montravers, N. Aide, K. Kerrou, J.N. Talbot : Rolul investigaţiilor radioizotopice în diagnosticul şi urmărirea evoluţiei neoplasmului mamar 251

Monica Goron, Monica Pop, Milena Man, Ruxandra Râjnoveanu, C.D. Zamora, Mărioara Şimon : Imagistica în screening-ul şi diagnosticul cancerului bronhopulmonar 263

Carmen Rodica Anton, Gabriela Balan : Diverticuloza colonică - aspecte actuale de etiopatogeneză, diagnostic şi tratament 269

D. Iancu, Roxana Iancu : Nivelele limfatice ale capului şi gâtului - aspecte anatomo-clinice în radioterapia conformaţională 275

ARTICOLE ORIGINALE

Carmen Georgescu, T. Seck, Ingo Diel, H. Minne, Ileana Duncea, J. Pfeilschifter : Bone Matrix Insulin-like Growth Factor (IGF)-I, IGF-II and Transforming Growth Factor (TGF)-β1 in Men and Postmenopausal Women with Osteoporosis : Lack of Association with Circulating Growth Factors and Bone Mineral Density 281

Alina Floarea-Strat, Adriana Grigoraş, Gioconda Dobrescu, C. Grigoraş, M. Creţeanu, Irina Teodorescu : Proteinoza alveolară pulmonară la pacienţii cu boală SIDA 287

Larisa Panaghiu, G. Veisa, A. Covic, Ioana Dana Alexa, Cătălina Arsenescu, Maria Covic : Riscul morţii subite la pacienţii cu insuficienţă renală cronică hemodializaţi 290

Carmen Manciuc, V. Luca, Elena Duca, Carmen Dorobăţ, Cristina Nicolau, A. Vâţă : Tetanosul la copil. Experienţa Clinicii de Boli Infecţioase Iaşi în perioada 1980-2003 296

A. Chiriţă, Doina Azoicăi, Liliana Iliescu, A. Ivan : Aspecte epidemiologice ale infecţiilor cauzate de streptococul betahemolitic grup A în judeţul Galaţi în perioada 1990-2000 299

A. Covic, Camelia Mutică, Anamaria Ignat, Iulia Boaru, G. Veisa, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Enea, Maria Covic : Analiza retrospectivă a 97 de cazuri cu ANCA pozitivi : Aspecte epidemiologice şi clinice 305

Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu : Studiu asupra implicării unor factori de risc în valvulopatiile degenerative 311

Corina Găleşanu, M.R. Găleşanu, Liliana Moisii : Valorile normale ale conţinutului mineral osos determinate prin computertomografie cantitativă (QCT) la populaţia din Moldova 314

Daciana Brănişteanu, Corina Cianga, P. Cianga, Zenaida Petrescu, E. Carasevici : Evidenţierea imunohistochimică a celulelor caracteristice inflamaţiei cronice în acneea polimorfică juvenilă 319

O. Petriş, Felicia Grădinariu, M. Totolin, J. Hurjui, M. Frasin, Cătălina Lionte, Cristina Bologa : Moartea subită din intoxicaţia cu organofosforice : un mecanism fiziopatologic inexplicabil ? 325
Manuela Russu, Dana Terzea, D. Hudiţă : Modificările vascularizaţiei endometrial sub terapia hormonală la menopauză 329
Cristina Petrescu, Carmen-Florina Buleandră, Sorina Doroftei, Brighita Vlaicu : Factori nutritivi întâlniţi în cadrul alimentaţiei studenţilor medicinişti din Timişoara 338
Adriana Albu, Ileana Prejbeanu, I. Gavăt, Lorena Dănilă : Aspecte legate de alimentaţia copiilor din două colectivităţi rurale 343
Clementa Vartolomei, A.G.T. Cozma, Vl.D. Bejan : Variabile psiho-sociale şi medicale în evaluarea statusului bolnavului de artroză 348
L.L. Indrei, Mihaela Elena Cărăuşu, Adriana Albu, Lorena Dănilă : Consumul de alcool la populaţia tânără 353

CAZURI CLINICE

S. Meadipudi, Laura Florea, A. Covic : PUO and HIV Infection in a Middle Aged Woman. A Case Study 357
Ioana Dana Alexa, Laurette Graziella Cozma, Gina Constantinescu, Larisa Panaghiu, Oana Paraschiv, Florentina Palade : Importanţa diagnosticului precoce în cardiomiopatia hipertrofică 361
Carmen Mihalache, Dana Dumitrache : Hemangiomatoza difuză a ficatului 366
Doina Butcovan, Carmen Grigoriu, Gabriela Omete, Cleopatra Borza, Liliana Cîmpeanu, C. Cîmpeanu, G.I.M. Georgescu : Hipertensiunea pulmonară primară - studiu morfologic 369
V.L. Drug, G. Dimofte, Carmen Ştefănescu, R. Constantinescu, R. Moldovanu, D. Ferariu, Dana Mitrică, Cristina Cijesvschi-Prelipcean, C. Stanciu : Durerea abdominală la pacientul cirotic - un caz neobişnuit 374

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

L. Stoica, L. Mace, P. Dervanian, J.-Y. Neveuex : Le traitement chirurgical des atresies pulmonaires a septum ouvert 379
V. Scripcariu, C. Diaconu, M. Stoian, Cr. Dragomir : Utilizarea esofagectomiei transhiatale în tratamentul afecţiunilor benigne şi maligne ale esofagului 390
Cr. Lupaşcu, E. Târcoveanu, M. Chifan, R. Moldovanu, C. Pleşa, Felicia Crumpei, Simina Nicolescu, C. Lupaşcu : Diverticulul Zenker : asupra a 6 cazuri operate în Clinica I Chirurgicală 397
Cr. Bulat, M. Stoian, S. Pădureanu, L. Bîşcă, Oana Blănaru : Chimioterapia intraperitoneală intra- şi postoperatorie, tratament adjuvant pentru cancerele digestive - local avansate 403
D. Costin, Magda Dogaru, A.S. Popa, I. Cijevschi : Tratamentul cu trifluridină în infecţia oculară herpetică 407

CAZURI CLINICE

R. Socolov, R. Boeru, Demetra Socolov, Raluca Balan : Antenata Incomplete Rupture of the Umbilical Cord. A Case Report 413

TEHNICI ŞI METODE

O. Alexa, T. Cozma, N. Georgescu : Cimentul acrilic - adjuvant al fixării cu şurub de compresiune în fracturile trohanteriene 416
T. Cozma, O. Alexa, N. Georgescu : Modificare originală a tehnicii Dewar-Barrington utilizată în tratamentul chirurgical al luxaţiilor acromio-claviculare 420

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

Irina Grădinaru, M. Nechifor, Monica Tatarciuc : Progrese în farmacologia şi farmacoterapia cu anestezice locale 424
Roxana Irina Iancu, M. Nechifor : Mecanisme de acţiune ale medicaţiei antiagregante plachetare 432

ARTICOLE ORIGINALE

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Graziella Cozma, C. Diaconu, E. Carasievici : Semnificaţia expresiei sistemului molecular Fas/FasL în cancerul mamar 440
D.N. Şerban, Lăcrămioara Ionela Şerban, Gh. Petrescu : Implicaţii ale canalelor de calciu de tip L în contracţia muşchiului neted aortic relevate de dinamica potenţialului membranar şi forţe active 445
Laurette Graziella Cozma, Gioconda Dobrescu : Analiza la nivel transcripţional şi electronomicroscopic a expresiei proteoglicanilor de matrice extracelulară în intoxicaţia acută cu Acetaminofen 452
M.D. Scutariu, Anca Indrei : Consideraţii anatomice şi antropologice asupra mandibulei . 458

ISTORIA MEDICINEI
C. Oană, Elena Duca : O pagină mereu actuală de epidemiologie a bolilor transmisibile . 462

RECENZIE 465

VIAŢA S.M.N. 467

IN MEMORIAM
Prof. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir 477

Noutăţi : 262, 268, 274, 280, 289, 304, 310, 318, 324, 337, 360, 373, 389, 396, 402, 408, 412, 419, 431, 452, 461

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : France Hospitals Rating 249

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Irena Răileanu, D. Grahek, V. Rusu, Françoise Montravers, N. Aide, K. Kerrou, J.N. Talbot : Radioiostopic Investigations Role in Breast Cancer Diagnose and Follow-up 251
Monica Goron, Monica Pop, Milena Man, Ruxandra Râjnoveanu, C.D. Zamora, Mărioara Şimon : Imaging in Screening and Diagnosis of Lung Cancer 263
Carmen Rodica Anton, Gabriela Balan : Colon Diverticulosis - Actual Aspects of Ethiopathogenesis, Diagnosis and Treatment 269
D. Iancu, Roxana Iancu : Nodal Levels - Anatomo-clinical Correlations 275

ORIGINAL PAPERS

Carmen Georgescu, T. Seck, Ingo Diel, H. Minne, Ileana Duncea, J. Pfeilschifter : Bone Matrix Insulin-like Growth Factor (IGF)-I, IGF-II and Transforming Growth Factor (TGF)-β1 in Men and Postmenopausal Women with Osteoporosis : Lack of Association with Circulating Growth Factors and Bone Mineral Density . 281
Alina Floarea-Strat, Adriana Grigoraş, Gioconda Dobrescu, C. Grigoraş, M. Creţeanu, Irina Teodorescu : Pulmonary Alveolar Proteinosis in AIDS Patients 287
Larisa Panaghiu, G. Veisa, A. Covic, Ioana Dana Alexa, Cătălina Arsenescu, Maria Covic : Sudden Death Risk in Patients with Chronic Renal Failure and Hemodialysis 290
Carmen Manciuc, V. Luca, Elena Duca, Carmen Dorobăţ, Cristina Nicolau, A. Vâţă : Childhood Tetanos - Iaşi Infectious Disease Hospital Experience Between January1980 - October 2003 296
A. Chiriţă, Doina Azoicăi, Liliana Iliescu, A. Ivan : Epidemiological aspects of Group A BetaHemolytic Streptoccocus Infections in Galaţi County Between 1990-2000 .. 299
A. Covic, Camelia Mutică, Anamaria Ignat, Iulia Boaru, G. Veisa, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Enea, Maria Covic : Retrospective Study of 97 ANCA-Positive Patients : Epidemiological and Clinical Spectrum 305
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu : A Study on the Implications of Some Risk Factors in Degenerative Heart Diseases 311
Corina Găleşanu, M.R. Găleşanu, Liliana Moisii : Normal Bone MIneral Content Levels Determined by Quantitative Computer Tomography (QCT) in the Population of Moldavia 314
Daciana Brănişteanu, Corina Cianga, P. Cianga, Zenaida Petrescu, E. Carasevici : Immunohistochemical Evidence of Chronic Inflammation in Acne Vulgaris 319

O. Petriş, Felicia Grădinariu, M. Totolin, J. Hurjui, M. Frasin, Cătălina Lionte, Cristina Bologa : Sudden Death in Organophosphoric Poisoning - An Unaccountable Pathophysiologic Mechanism? 325
Manuela Russu, Dana Terzea, D. Hudiţă : Endometrial Vascularization Changes on Hormone Therapy in Menopause 329
Cristina Petrescu, Carmen-Florina Buleandră, Sorina Doroftei, Brighita Vlaicu : Nutritive Factors in Timişoara Medical Students Food Intake 338
Adriana Albu, Ileana Prejbeanu, I. Gavăt, Lorena Dănilă : Aspects of Children Nutritional Habits in Two Rural Communities 343
Clementa Vartolomei, A.G.T. Cozma, Vl.D. Bejan : Psychological, Social and Medical Items Used to Asses the Arthritis Patients Health Status 348
L.L. Indrei, Mihaela Elena Cărăuşu, Adriana Albu, Lorena Dănilă : Alcohol Intake in Young Adults 353

CASE REPORTS

S. Meadipudi, Laura Florea, A. Covic : Pever of Unknown Origin and HIV Infection in a Middle Aged Woman. Case Study 357
Ioana Dana Alexa, Laurette Graziella Cozma, Gina Constantinescu, Larisa Panaghiu, Oana Paraschiv, Florentina Palade : Early Diagnosis in Hypertrophic Cardiomiopathy - Case Report 361
Carmen Mihalache, Dana Dumitrache : Liver Diffuse Hemagiomatosis - Case Report ... 366
Doina Butcovan, Carmen Grigoriu, Gabriela Omete, Cleopatra Borza, Liliana Cîmpeanu, C. Cîmpeanu, G.I.M. Georgescu : Primary Pulmonary Hypertension - Morphologic Study 369
V.L. Drug, G. Dimofte, Carmen Ştefănescu, R. Constantinescu, R. Moldovanu, D. Ferariu, Dana Mitrică, Cristina Cijesvschi-Prelipcean, C. Stanciu : Abdominal Pain in Liver Cirrhosis Patient - An Unusual Case 374

SURGERY

ORIGINAL PAPERS

L. Stoica, L. Mace, P. Dervanian, J.-Y. Neveuex : Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect Surgical Treament 379
V. Scripcariu, C. Diaconu, M. Stoian, Cr. Dragomir : The Use of Transhiatal Esophagectomy for Treatment of Benign and Malignant Esophageal Diseases 390
Cr. Lupaşcu, E. Târcoveanu, M. Chifan, R. Moldovanu, C. Pleşa, Felicia Crumpei, Simina Nicolescu, C. Lupaşcu : Zenker's Diverticulum - Overview of Surgical Management on a 6 Cases Serie 397
Cr. Bulat, M. Stoian, S. Pădureanu, L. Bîşcă, Oana Blănaru : Intraoperative and Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy - Adjuvant Treament for Locally Advanced Digestive Cancers 403
D. Costin, Magda Dogaru, A.S. Popa, I. Cijevschi : Trifluridine Treatment in the *Herpes simplex* Virus Eye Infection 409

CASE REPORTS

R. Socolov, R. Boeru, Demetra Socolov, Raluca Balan : Umbilical Cord Antenatal Incomplete Rupture - Case Report 413

TECHNIQUES AND METHODS

O. Alexa, T. Cozma, N. Georgescu : Compression Hip Screw Fixation with Bone Cement in Trochanteric Fractures 416
T. Cozma, O. Alexa, N. Georgescu : Dewar-Barrington Technique Original Adaptation Used in Acromioclavicular Dislocations Treatment 420

BASIC SCIENCES

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCE

Irina Grădinaru, M. Nechifor, Monica Tatarciuc : Achivements in Pharmacology and Pharmacotherapy with Local Anaesthetics 424
Roxana Irina Iancu, M. Nechifor : Action Mechanisms of Antiagregant Drugs 432

ORIGINAL PAPERS

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Graziella Cozma, C. Diaconu, E. Carasievici : The Significance of Fas/FasL Molecular System in Breast Cancer 440
D.N. Şerban, Lăcrămioara Ionela Şerban, Gh. Petrescu : L-type Calcium Channels Involvement in Aortic Smooth Muscle Contraction as Revealed by Membrane Potential and Active Force Dynamics 445
Laurette Graziella Cozma, Gioconda Dobrescu : Transcriptional and Electronomicroscopic Extracellular Matrix Proteoglicans Analysis in Acute Acetaminophen Intoxication 452
M.D. Scutariu, Anca Indrei : Anatomic and Anthropologic Considerations on Mandible 458

MEDICAL HISTORY

C. Oană, Elena Duca : A Page from the History of Infectious Disease Epidemiology 462

REVIEW
465

S.M.N. LIFE
467

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir 477

News : 262, 268, 274, 280, 289, 304, 310, 318, 324, 337, 360, 373, 389, 396, 402, 408, 412, 419, 431, 452, 461

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

EDITORIAL

O CLASIFICARE A SPITALELOR DIN FRANŢA

În Franţa a fost publicată recent a opta ediţie a *„Palmaresului spitalelor”* (*„Palmarès des hopitaux”*) în revista *„Le Point”* (nr. 1652, 2004, pp. 60-98). Ca şi în ediţiile anterioare, a fost comunicat clasamentul spitalelor situate pe primele 50 de locuri, rezultat, cum se va vedea, din evaluarea a 25 de domenii de diagnostic şi tratament.

Principala dificultate a realizării unor astfel de clasamente constă în stabilirea unor criterii cu adevărat semnificative. Se poate afirma că nu contează în primul rând numărul de criterii, ci calitatea acestora, cum se va putea constata din comentariul ce urmează.

Au fost evaluate 750 de spitale şi luate în consideraţie, după cum precizează autorii articolului din *„Le Point”* (*P. Houdart, F. Malye, J. Vincent*), 25 de discipline, care reprezintă, de fapt, domenii de diagnostic şi tratament din cadrul unor specialităţi chirurgicale sau medicale. Astfel, chirurgia digestivă este prezentă prin 5 clasamente : intervenţii pe colon-rect, stomac şi esofag, ficat, vezicula biliară şi hernii, ca şi chirurgia obezităţii. 6 clasamente se referă la ortopedie : intervenţiile la nivelul mâinii, piciorului, umărului, în hernia discală, ligamentele genunchiului şi protezele de genunchi şi şold. În urologie 2 clasamente privesc bolnavii - rezecţiile de adenom şi intervenţiile în cancerul de prostată - şi unul bolnavele - chirurgia incontinenţei urinare. Chirurgia ginecologică este prezentă cu intervenţiile pe uter şi ovare, iar chirurgia vasculară este divizată în 2 clasamente : varice şi artere. În oftalmologie au fost analizate intervenţiile din cataractă şi chirurgia retiniană. Sunt prezente, de asemenea, chirurgia tiroidiană şi pulmonară. Medicina internă cuprinde analiza a 4 domenii : accidentele vasculare cerebrale, pneumologia, bolile infecţioase, iar în cardiologie implantele de stimulatoare cardiace.

Pentru a figura printre primele 50 de spitale din Franţa, o unitate spitalicească trebuie să ofere servicii medicale şi chirurgicale complete, deoarece în clasamentul final contează locul obţinut în fiecare din cele 25 de domenii menţionate mai sus. Rezultă că spitalele foarte specializate nu au nici o şansă să acceadă în acest clasament general.

În 2004 cel mai bun spital din Franţa este considerat *C.H.U. Toulouse*, ca urmare a clasificării foarte bune în fiecare din cele 25 de domenii, de 16 ori figurând în primele 10 locuri, de 8 ori în primele 5 locuri şi o dată pe primul loc. *C.H.U. Toulouse* este apreciat ca spitalul cel mai activ din Franţa, primind în 2002, de exemplu, un număr dublu de pacienţi faţă de cel mai mare spital parizian, *Hôpital Pitié-Salpetrière* (clasificat pe locul 3). Diferitele echipe de specialişti din *C.H.U. Toulouse* s-au impus şi în concurenţa dură cu clinicile private din oraş. O serie de spitale mici din regiune şi-au restrâns activitatea şi riscă să fie închise sau sunt menţinute numai prin ambiţiile unor politicieni.

Dar faima justificată a spitalului nu atrage numai pacienţii, ci şi tinerii medici aflaţi în perioada de formare. *„Toulouse figurează ca prima alegere pe care o preferă studenţii în medicină care au reuşit la concursul de internat*, observa Sébastien Lagleyre, preşedintele celor 450 de interni din Toulouse. *Este o tendinţă care se confirmă de mai mulţi ani, 70% dintre noi nu sunt originari din regiune”.*

În clasamentul celor mai bune spitale din Franţa, după C.*H. U. de Toulouse* pe următoarele 4 locuri se află *C.H.U. de Bordeaux*, *Hôpital Pitié-Salpetrière* (Paris), *C.H.U. de Montpellier* şi *C.H.U. de Lille Nord*.

Acest „palmares al spitalelor” are la bază criteriile utilizate pentru clasificarea în fiecare dintre cele 25 de domenii. În consecinţă, este util să menţionăm cum a fost efectuată evaluarea în câteva din aceste domenii. Începem cu *chirurgia colorectală*, care se practică în Franţa în 482 de unităţi spitaliceşti. Au fost luate în consideraţie următoarele criterii : *activitatea*, adică numărul de intervenţii în decursul unui an ; *notorietatea*, adică procentajul de bolnavi operaţi care provin din alte regiuni decât aceea în care se află spitalul ; *tehnicitatea*, numărul de intervenţii realizate prin celioscopie ; *durata* medie de internare, în zile ; *indicele de gravitate* al cazurilor tratate. Pe primul loc se află un spital privat, *Institut Mutualiste Montsouris - Paris*, care se distinge prin notorietate (73 % din pacienţi provin din afara regiunii pariziene), tehnicitate (67 % din intervenţii realizate prin celioscopie), durata medie de sejur de 11 zile (cea mai mică din Franţa), deşi în ceea ce priveşte activitatea, cu 256 de cazuri operate, nu ocupă decât locul 34. Pe locul al doilea s-a situat *Hôpital Saint-Antoine*, care se află pe primul loc cu cele 790 de cazuri operate, dar are o tehnicitate mediocră (celioscopic 8 % din cazuri).

Chirurgia tiroidiană este practicată în 374 de spitale. Pentru evaluare au fost considerate : activitatea, notorietatea şi durata de spitalizare. Pe primul loc se află *C.H. Lyon Sud* cu 912 cazuri operate, 42 % dintre bolnavi provenind din alte regiuni din Franţa, iar spitalizarea fiind în medie de 3,1 zile. Se afirmă că în chirurgia tiroidiană există riscul intervenţiilor inutile sau chiar abuzive, ca şi dependenţa deciziei operatorii de imagistică şi anatomopatologie. Numărul de centre în care se practică această chirurgie este considerat prea mare.

Protezele articulare de şold şi genunchi se practică în 385 de spitale. Criteriile de evaluare au fost : activitatea, notorietatea, durata internării, tehnicitatea (raportul dintre numărul de proteze şi suma artroscopii-proteze de genunchi realizate) şi indicele de gravitate. Pe primul loc se află un spital parizian mic, *Hôpital de la Croix-Saint-Simon*, cu 419 proteze de şold şi 173 de genunchi, notorietate de 53 % şi o durată de sejur de 8,6 zile - proteze de şold şi 9,9 zile - proteze de genunchi.

Intervenţiile în *hernia discală* se practică în 187 de spitale. Au fost evaluate : activitatea, notorietatea, durata spitalizării şi indicele de gravitate al cazurilor tratate. Pe primul loc s-a situat o clinică privată, *Maison de santé Bagatelle*, din oraşelul *Talence (Gironde)*, cu 473 de cazuri, o notorietate de 60 % şi o spitalizare medie de numai 3,9 zile.

Bolile infecţioase şi tropicale sunt tratate în 713 spitale, iar criteriile constau în activitate, notorietate, durată de sejur şi activitate în materie de paludism (numărul de cazuri de malarie internate într-un an). Este de înţeles că în acest domeniu primele 50 de locuri sunt ocupate de marile spitale din Franţa. Pe primul loc se situează *C.H.U. Toulouse* (cum am menţionat, primul loc în clasamentul general al spitalelor) cu 1029 de cazuri, notorietate 28 %, spitalizare 7,2 zile şi 120 de cazuri de malarie.

Chirurgia cancerului de prostată se practică în 306 clinici sau spitale, acestea fiind clasificate în funcţie de activitate, notorietate, durată de sejur şi indice de gravitate. Pe primul loc se află *Institut Mutualiste Montsouris - Paris*, cu 474 de cazuri, o excepţională notorietate de 88 % şi o medie a sejurului de 6,7 zile. Se afirmă că pentru a fi cu adevărat bun, un chirurg ar trebui să opereze 50-60 cancere de prostată pe an, condiţie îndeplinită relativ rar.

Servicii de *pneumologie* există în 747 spitale din Franţa, iar pentru evaluare se consideră : efectuarea de consultaţii anti-fumat, centru de referinţă pentru mucoviscidoză, posibilitatea de chirurgie pulmonară, activitate, notorietate şi activitate în ambulatoriu. Pe primul loc se află *C.H.U. Montpellier, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve* cu 5350 pacienţi, 31 % notorietate şi 46 % activitate în ambulatoriu.

Accidentele vasculare cerebrale (AVC - stroke) sunt internate în nu mai puţin de 725 de spitale. Se iau în considerare posibilitatea internării 24 din 24 ore şi existenţa unei instalaţii IRM, ca şi activitatea, notorietatea şi numărul de pacienţi sub 70 de ani. Pe primul loc se află celebrul *Hôpital Pitié-Salpetrière*, cu 1641 bolnavi, 63 % notorietate şi 78 % pacienţi sub 70 de ani.

Stimulatoarele cardiace se implantează în 271 de unităţi spitaliceşti, iar la evaluare s-au considerat activitatea şi notorietatea. Pe primul loc s-a situat *C.H.U. Bordeaux* cu 584 de cazuri şi 37 % notorietate. *Societatea Franceză de Cardiologie* apreciază că un cardiolog specializat trebuie să implanteze cel puţin 20 de stimulatoare pe an, pentru a avea experienţa şi siguranţa necesare.

În aspiraţia către standardele europene, datele de mai sus pot fi utile.

V. Rusu
Redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

ROLUL INVESTIGAŢIILOR RADIOIZOTOPICE ÎN DIAGNOSTICUL ŞI URMĂRIREA EVOLUŢIEI NEOPLASMULUI MAMAR

Irena Răileanu[1], D. Grahek[2], V. Rusu[1], Françoise Montravers[2],
N. Aide[2], K. Kerrou[2], J.N. Talbot[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară
Hôpital Tenon Paris
2 Service de Biophysique et Médecine Nucléaire

RADIOISOTOPIC INVESTIGATIONS ROLE IN BREAST CANCER DIAGNOSE AND FOLLOW-UP (Abstract) : The breast cancer represents the disease with the highest incidence in the female population. In the last years there was observed, in occidental countries, an increase of morbidity by breast tumors and in the same time, a decrease of mortality in direct relation with an earlier diagnosis. Until the spread at distance, breast cancer it's a loco regional disease witch can be curable by surgery treatment and adjuvant therapy, like chemotherapy or radiotherapy. The principal goal it's to diagnostic it before appears the distal metastases, most frequent bony metastasis. Certain role has nuclear medicine in the diagnosis and prognosis of breast cancer because it's more sensitive and gives functional imaging. The aim of the study it's to respond at the question : what technique in what indication. The detection of sentinel lymph node has now a clear place in the algorithm, the scintimamography rest important especially for prediction the tumor resistance to chemotherapy, the bone scintigraphy (which explores the entire body in one time) it's generally used in the detection of bony metastases and FDG tomoscintigraphy for the evaluation of local and distal recurrences, or the response to chemotherapy. The measure of the isotopique ejection fraction, actually considered the gold standard, is very utile and also very easy to performed, in patients who will received chemotherapy. **Key words** : SENTINEL LYMPH NODE, MAMMOGRAPHY, BREAST CANCER, BONY SCINTIGRAPHY, FDG PET, VENTRICULAR EJECTION FRACTION

În cele ce urmează prezentăm rolul investigaţiilor specifice medicinii nucleare în oncologia mamară. Toate imaginile provin din cazuistica *Serviciului de Biofizică şi Medicină Nucleară* al *Spitalului Tenon* din *Paris*. De ce neoplasmul mamar? Întrucât reprezintă principala cauză de deces la femeile cu vârste între 50 şi 69 de ani. În *SUA* aproximativ 183 000 de femei sunt diagnosticate anual cu cancere mamare (1), ocupând al doilea loc ca frecvenţă după neoplasmul pulmonar. Incidenţa a crescut în ultimii ani şi în majoritatea ţărilor europene (*Franţa*-33000 cazuri noi pe an, *Marea Britanie*-25000 de cazuri noi pe an) (2,3, tabelul I), mortalitatea fiind însă în descreştere, explicaţia constând în îmbunătăţirea metodelor de diagnostic şi terapie.

Pentru anul 2004 studiile epidemiologice efectuate de *American Cancer Society* estimează la 215 990 (32 %) numărul de cazuri noi de cancer de sân (53390 cancere *in situ*) şi o mortalitate de 15 %, valori comparabile cu anul 2003 (4,5,6).

Datele din tabel privesc incidenţa şi mortalitatea prin neoplasm mamar, în anul 1995. În *Franţa*, o incidenţă de 83,2 ar însemna că una din 12 femei prezintă risc

TABELUL I

Incidenţa şi mortalitatea în câteva ţări din lume (7)

Ţara	Incidenţa	Mortalitatea
Olanda	91,6	27,8
SUA	91,4	21,2
Danemarca	86,2	29,2
Franţa	83,2	21,4
Suedia	81,0	17,5
Finlanda	78,4	17,9
Marea Britanie	74,9	26,8
Elveţia	70,1	25,2
Italia	64,9	20,7
Slovacia	58,5	20,3
Spania	47,9	18,1
Slovenia	45,6	18,4
Estonia	45,4	19,3
Japonia	31,4	7,7

de a dezvolta o neoplazie mamară în timpul vieţii; în anul 2000, incidenţa a crescut la 88,9 iar mortalitatea a scăzut de la 21,4 la 19,7 pentru populaţia franceză de sex feminin (7).

Mamografia este testul screening standard la femeile asimptomatice (fără noduli palpabili), cu vârste între 50 şi 69 de ani sau la pacientele cu mase tumorale palpabile în scopul ghidării puncţiei biopsie cu ac fin. Sensibilitatea tehnicii este cuprinsă între 85 şi 90 (8). În *SUA* în fiecare an sunt efectuate aproximativ 30 de milioane de mamografii, urmate de 1 milion de biopsii mamare, fiind diagnosticate în jur de 185000 de neoplasme mamare. Astfel, aproximativ 80 % din femei sunt supuse unor teste invazive excesive (1).

Ecografia este complementară mamografiei, fiind utilizată în caz de sâni denşi (pentru diferenţierea leziunilor chistice de cele solide) sau pentru ghidarea puncţiei biopsie cu ac fin. *Tomodensitometria* este atât sensibilă cât şi specifică, fiind îndeosebi utilă în detectarea şi evaluarea adenopatiilor mamare interne. Recent *imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM)* a început să se dezvolte din ce în ce mai mult în ceea ce priveşte explorarea imagistică a sânului. Sensibilitatea tehnicii este excelentă (90-100 %), rezultatele fals pozitive fiind posibile îndeosebi în cazul carcinoamelor intracanalare. Indicaţiile actuale ale IRM sunt: sâni denşi la o femeie tânără, pentru evaluarea extensiei locale a anomaliilor descrise mamografic sau ecografic, ori în caz de sechele chirurgicale sau postiradiere (9).

Datorită faptului că majoritatea nodulilor depistaţi prin tehnicile de imagistică morfologică sunt benigni şi pentru a reduce procentul biopsiilor excesive, precum şi panica pacientelor, au fost căutate metode imagistice noi, non-invazive de diagnostic. Imagistica nucleară ar putea juca un rol important în stadializarea şi prognosticul acestor pacienţi. Diagnosticul pozitiv revine, însă, în exclusivitate histologiei, consecutiv biopsiei cu ac fin.

În continuare vom prezenta, succint, aportul tehnicilor radioizotopice nu în funcţie de indicaţie, ci în funcţie de tipul de tehnică, încercând să răspundem la întrebarea: ce tip de examen, în ce caz indicat.

I. MEDICINA NUCLEARĂ ŞI DETECTAREA PREOPERATORIE

Ganglionul santinelă reprezintă primul ganglion de drenaj limfatic al unei tumori. Referitor la cancerul mamar, interesul constă în evitarea chiurajului axilar la pacientele la care nu există micrometastaze ganglionare (10). Numeroasele studii efectuate tind din ce în ce mai mult să modifice practica chirurgicală în cancerologia mamară (11,12). Studiul efectuat de *U. Veronesi* şi colab. pe un lot de 516 paciente (sensibilitatea = 91,2 %, specificitatea = 100 %), a demonstrat că biopsia ganglionului santinelă este o tehnică sigură şi exactă de screening în depistarea micrometastazelor ganglionare axilare (13).

Indicaţiile detectării preoperatorii ale ganglionului santinelă sunt: noduli mamari unici, cu dimensiuni sub 2 cm, în stadii

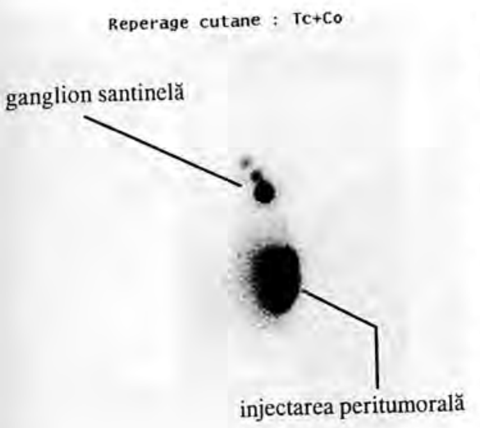


Fig. 1. Pacientă în vârstă de 40 de ani, diagnosticată cu carcinom canalar infiltrant, ACR 4. Din cauza dimensiunilor nodulului tumoral (1 cm), este indicată şi reperarea ganglionului santinela. La 2 ore după injectarea peritumorală a 4 x 30 MBq ^{99m}Tc Nanocis se observă ganglionul santinelă, dintr-un grup de 3 ganglioni limfatici axilari. Pozitivitatea acestuia la examenul extemporaneu din momentul intervenţiei chirurgicale lărgeşte actul operator: mastectomie cu evidarea ganglionilor axilari

tumorale T_1N_0. Pentru ca tehnica ganglionului santinelă să devină o tehnică *gold standard*, trebuie demonstrat că supravieţuirea pe termen lung şi absenţa recidivelor sunt corelate cu identificarea corectă şi lipsa micrometastazării primului ganglion de drenaj limfatic tumoral. Tehnica utilizează ca radiotrasor ^{99m}Tc legat fie de particule coloidale de albumină, fie de particule coloidale de renium, cu dimensiuni de ordinul nanometrilor.

II. TEHNICILE DE MEDICINĂ NUCLEARĂ "STANDARD"

1. *Scintimamografia*

Scintimamografia sau *mamografia izotopică* constă în evidenţierea unei hipercaptări mamare localizate a radiotrasorului, având drept scop reducerea numărului de biopsii (14). Primul studiu publicat datează din 1946, trasorul utilizat fiind ^{32}P-fosfor (15). Din cauza timpului lung de înjumătăţire al ^{32}P, au fost experimentaţi alţi radiotrasori ca: ^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi s.a.

1.1. Datorită similitudinii cu ionul de potasiu, *Taliumul 201* se concentrează intracelular prin intermediul ATP-azei Na-K. Studiile *in vitro* pe linii celulare tumorale au arătat că pătrunderea talium-ului în celulele tumorale este inhibată de ouabaină, un argument în plus în favoarea similitudinii ionului de potasiu şi a conformaţiei chimice a radioizotopului. S-a constatat că şi furosemidul inhibă pătrunderea taliumului în celulele tumorale. Se ştie că furosemidul inhibă cotransportul transmembranar al ionilor de sodiu şi de clor, ceea ce înseamnă că, în afara transportului activ, ar mai fi implicată cel puţin încă o formă de transport: cotransportul sodiu-potasiu (15).

Waxman şi colab. raportează o sensibilitate de 95 %, în studiul efectuat pe un lot de 81 de paciente cu mase tumorale palpabile. Din 43 de cancere diagnosticate ulterior, scintimamografia a identificat ca pozitive 41. Datorită însă timpului de înjumătăţire relativ lung al ^{201}Tl, 72,8 ore, corelat şi cu faptul că radiofarmaceuticul se acumulează de manieră similară atât în tumorile benigne cât şi în cele maligne (16), s-a impus găsirea altor radiofarmaceutice.

1.2. Mecanismul intim al acumulării intracelulare a *^{99m}Tc-sestamibi* nu este în totalitate clarificat. Se pare că pătrunderea acestuia la nivelul mitocondriilor este în strânsă dependenţă cu potenţialul transmembranar negativ al membranei mitocondriale. ^{99m}Tc-MIBI fiind un cation lipofilic se acumulează la nivelul mitocondriilor ce se găsesc în număr crescut în celulele tumorale. Pe modele celulare *in vitro*, echipa condusă de *Maublant* concluzionează că imaginile cu sestamibi sunt superioare celor cu talium (17).

Multiple studii, citate de *Berghammer* şi colab. (15), au fost realizate ulterior, speci-

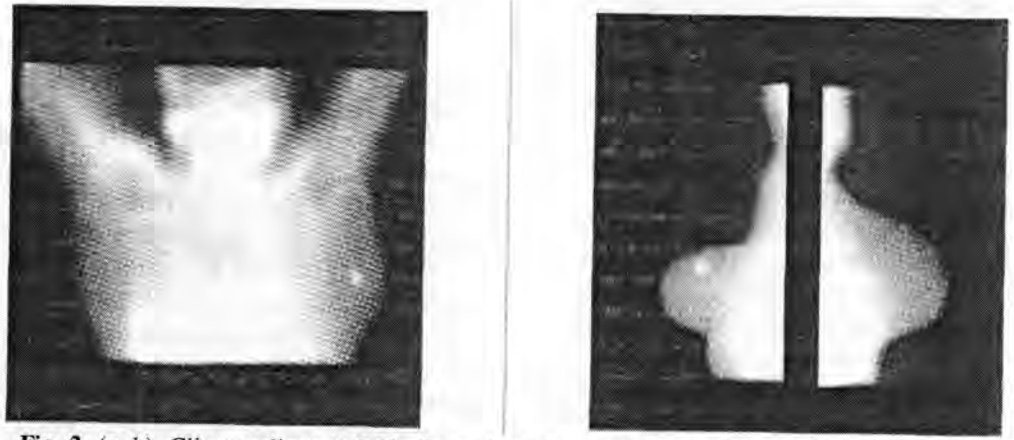


Fig. 2. (a, b). Clişee realizate la 5-10 minute de la injectarea iv a ^{99m}Tc- tetrofosmin, incidenţă anterioară şi laterală in procubitus, la o pacientă cu un adenocarcinom invaziv de 2 cm situat în cadranul supero-extern stang (14)

ficitatea variind între 74 şi 94%, iar sensibilitatea între 84 şi 94%. Dimensiunea tumorii iniţiale pare a fi factorul determinant al rezultului pozitiv sau negativ al detectării. *Waxman* şi colab. descriu o sensibilitate de peste 92% pentru leziunile mai mari de 12 mm şi de numai 50% pentru cele cu dimensiuni între 7 şi 11 mm. Conform celui mai vast studiu (*DuPont Merck*), realizat pe un lot de 673 de paciente (286 cu tumori palpabile şi 387 fără anomalii palpabile), sensibilitatea imagisticii scintimamografice cu MIBI ar fi numai de 80% şi specificitatea de 81% (18).

Screeningul cu Tc-MIBI pare astfel a nu concura screeningul mamografic datorită costului crescut, sensibilităţii relativ mici (dificil de a detecta anomaliile mamare mai mici de 10 mm). Valoarea predictivă negativă nu este suficient de crescută pentru a înlocui biopsia. Scintimamografia cu ^{99m}Tc-MIBI rămâne indicată la femeile care prezintă multipli factori de risc, precum şi la cele cu sâni denşi mamografic (15,19).

O serie de factori influenţează acurateţea scintimamografiei cu Tc-MIBI (16) :

- dimensiunea nodulilor - rezoluţia gamma camerelor în ţesut este mai mare de 7 mm, ceea ce înseamnă că indiferent de captare, tumorile mai mici de 7 mm nu pot fi vizualizate. Sensibilitatea şi specificitatea ^{99m}Tc-MIBI este mult mai crescută pentru tumorile palpabile, decât pentru cele nepalpabile ;
- alt factor care influenţează favorabil captarea : angiogeneza tumorală.

Pentru a creşte sensibilitatea tehnicii au fost construite gamma-camere adaptate detecţiei scintimamografice a sânului. Cover şi colab. au publicat recent, în 2004, date care probează utilitatea gamma-camerei adaptate în detecţia cancerelor mamare oculte (20). Este cazul unor paciente cu sâni denşi, fără noduli palpabili clinic şi fără modificări mamografice.

Există o corelaţie pozitivă între expresia genei MDR1 şi acumularea *in vivo* a trasorului. Gena MDR1 codează o proteină, Pgp (*P glycoprotein*), proteină care favorizează ieşirea prin mecanism activ a trasorului din celule. Aceeaşi proteină este responsabilă de ieşirea din celule şi a chimioterapeuticelor. Astfel, tumorile care nu fixează Tc-MIBI, au o expresie crescută a genei MDR1, putându-se astfel prezice dacă acestea vor fi sau nu sensibile la chimioterapie (16, 21).

1.3. Alte radiofarmaceutice. Prima referinţă despre *^{99m}Tc-tetrofosmin* apare în anul 1995 când a fost observată o fixare patologică mamară la o pacientă de 59 de ani în timpul unei achiziţii scintigrafice cardiace cu Tc-tetrofosmin. Ulterior au fost iniţiate numeroase studii, dar se pare că scintimamografia cu ^{99m}Tc-tetrofosmin ar fi utilă doar la pacientele în premenopauză, cu noduli mamari palpabili. Evaluarea în acelaşi timp atât a localizării mamare primare cât şi a metastazelor osoase într-o serie de 31 de paciente, a arătat că doar 77% din paciente au fost diagnosticate corect (22).

Scintigrafia corp întreg cu ^{99m}Tc-tetrofosmin este utilizată mai ales în diagnosticul metastazelor osoase, cu o sensibilitate şi specificitate de 93% şi respectiv de 100% (18).

În fine, există doar 2 referinţe privind utilitatea *^{99m}Tc-MDP* în diagnosticul tumorii mamare primare, descriind procente similare de sensibilitate şi specificitate comparativ cu ^{99m}Tc-sestamibi. Mecanismul de acumulare al ^{99m}Tc-MDP nu este intracelular, ca în cazul celorlalte radiofarmaceutice, radiotrasorul legându-se de membrana celulară a celulelor transformate malign. Dimensiunile tumorale detectabile (mai mari de 10 mm) reprezintă, însă, principala limitare şi a acestei tehnici (15).

2. *Scintigrafia osoasă* constă în explorarea într-un singur timp a întregului schelet, cu localizarea situsurilor hiperfixatoare osoase. Metoda este sensibilă, dar nu şi specifică, dificultatea reprezentând-o diferenţierea leziunilor benigne de cele maligne. Radiotrasorul difosfonat se adsoarbe la suprafaţa osului cu o afinitate particulară pentru situsurile de formare de os nou, reflectând în principal activitatea osteoblastică, de reacţie a osului sănătos din vecinătatea procesului neoplazic.

Cele mai frecvente situsuri de metastazare osoasă sunt : vertebrele, femurul, coastele, craniul. Maladia metastatică osoasă (72 %) o dată instalată este rar curabilă. În aceste circumstanţe, există câteva motive pentru care detectarea lor precoce rămâne relevantă :

- metastazele sunt mai bine tratate în stadii precoce decât tardive, tratamentul precoce putând prelungi supravieţuirea pe termen lung, precum şi calitatea vieţii acestor pacienţi,
- o parte din pacienţii cu metastaze unice pot beneficia de tratament curativ chirurgical,
- determinarea intervalului între diagnosticul tumorii primare şi apariţia metastazelor este definitoriu în stabilirea prognosticului (media de supravieţuire la pacientele cu metastaze osoase confirmate, fiind de 24 de luni) (23).

Există o relaţie de directă proporţionalitate între dimensiunile tumorii mamare şi probabilitatea diseminării la distanţă. Tubiana şi colab. au efectuat un studiu între 1953-1975 la *Institutul Gustave Roussy*, încercând să stabilească dimensiunile tumorii iniţiale pentru care maladia metastatică devine manifestă. Au notat cu V_{50} valoarea pentru care 50 % din tumori metastazează la distanţă şi corelând-o cu dimensiunile tumorii mamare, au obţinut o valoare de aproximativ 3,8 cm. Metastazarea nu este influenţată doar de dimensiuni, ci şi de alţi factori cum ar fi : invazia ganglionară, gradul histopatologic etc. 3,8 cm rămânând doar o valoare de reper (7). Devine evident faptul că depistarea precoce, în stadii curabile înseamnă diagnosticarea precoce a nodulilor mamari cu diametru mai mic de 3 cm.

Metastazele osoase cu punct de plecare neoplasmul mamar sunt frecvent mixte, osteolitice - osteoblastice. Cele osteoblastice sunt mai bine vizualizate în scintigrafia clasică, în timp ce cele osteolitice, se pare (dupa ultimele studii) mai bine observabile prin tomografie prin emisie de pozitroni (24,25,26, fig. 4).

Coleman şi colab. recomandă screeningul de rutină al întregului schelet la pacientele în stadii tumorale T_2, T_3, T_4 (citat din 27).

Un studiu recent (28) a avut drept scop compararea eficacităţii în detectarea metastazelor osoase cu 3 diferiţi radiotrasori difosfonaţi : Tc-DPD (dicarboxi-propan difosfonat), Tc-H(M)DP (hidroximetilen difosfonat), Tc-MDP (metilen difosfonat), concluzionând că radiofarmaceuticul cel mai sensibil este Tc-MDP.

3. *Ventriculografia izotopică*

Cancerul de sân este totodată şi una dintre puţinele tipuri de neoplazii pentru care chimioterapia sau hormonoterapia eficace sunt actualmente disponibile (29).

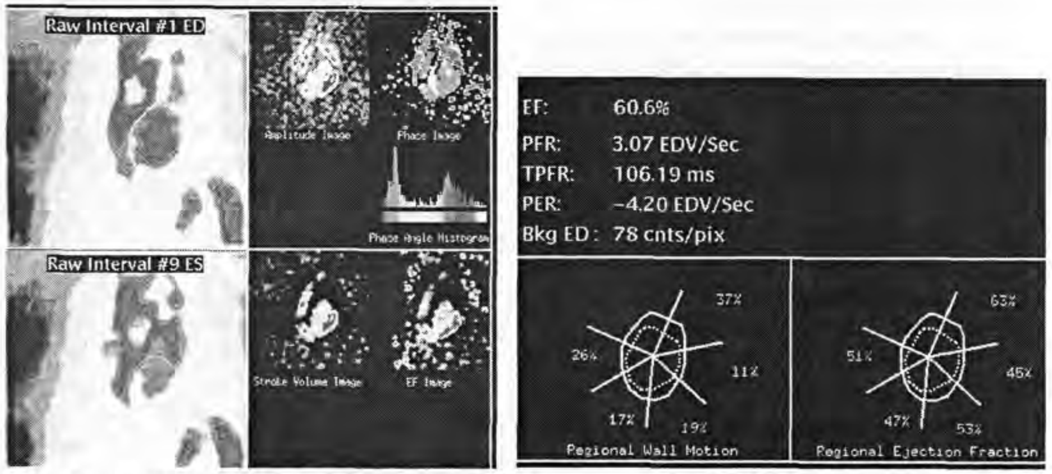
Din cauza cardiotoxicităţii chimioterapeuticelor, îndeosebi a Adriamicinei, bilanţul cardiac constă în măsurarea fracţiei de ejecţie ventriculare (FEV), înainte şi în timpul tratamentului. Ventriculografia izotopică este considerată actualmente *standardul de aur* în evaluarea fracţiei de ejecţie ventriculare şi constă în marcarea *in vivo* a globulelor roşii cu ^{99m}Tc pirofosfat. Spre deosebire de ecografia cardiacă, ventriculografia izotopică este o metodă reproductibilă.

III. TOMOGRAFIA PRIN EMISIE DE POZITRONI (TEP)

1. *FDG TEP*

Este cunocut faptul că celulele maligne consumă glucoză în exces, tomoscintigrafia FDG având ca substrat pătrunderea în celule a glucozei marcate radioactiv. *Nitsche şi* colab. au raportat o sensibilitate de 94% în localizarea tumorii primare, de 89% în detectarea ganglionilor limfatici şi de 100% pentru depistarea metastazelor la distanţă, în timp ce *Wahl* şi colab. descriu o sensibilitate de 100% atât pentru diagnosticul tumorii primare cât şi al localizărilor secundare (citat din 15).

Ultimele indicaţii ale SOR (*Standards, options et recommandations*, 30) privind indicaţiile FDG TEP în neoplasmul mamar sunt : • bilanţul de extindere locoregională şi la distanţă al tumorii invazive, • suspiciunea unei recidive locale sau metastatice, evaluarea răspunsului la chimioterapie adjuvantă. La o serie de indicaţii s-a renunţat, cum ar fi stadializarea ganglionilor limfatici prin TEP (1), în timp ce altele îşi aşteaptă confirmarea.



EF: 60.6%
PFR: 3.07 EDV/Sec
TPFR: 106.19 ms
PER: -4.20 EDV/Sec
Bkg ED : 78 cnts/pix

Fig. 3 (a, b). Ventriculografie izotopică, după administrarea i.v. de 500 MBq Tc pirofosfat - fracţia de ejecţie a ventriculului stâng = 61 % (normal = 55 ± 5 %), calculată pentru o pacientă operată de neoplasm mamar ; bilanţ înainte de începerea tratamentului adjuvant cu Adriamicină

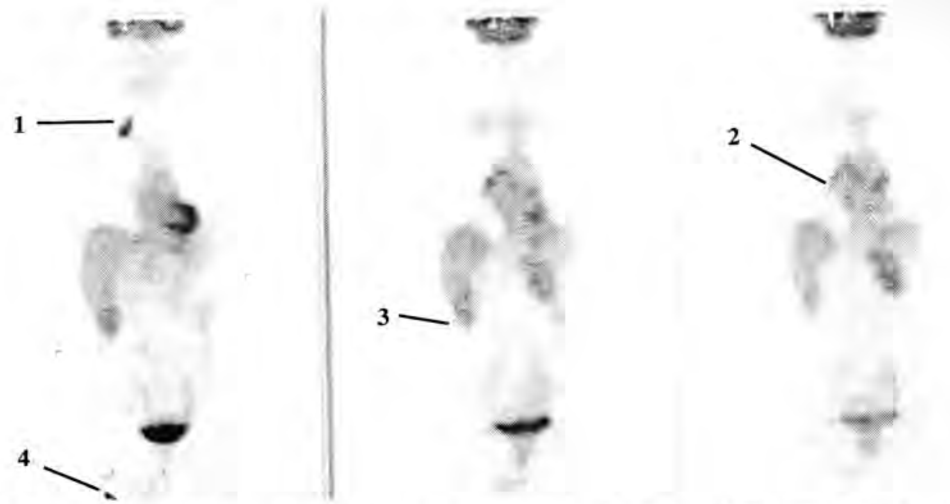


Fig. 4. Pacientă, 67 de ani, tratată pentru un cancer de sân în urmă cu 5 ani, actualmente prezintă o creştere de dată recentă a CA 15-3 de 56,5 UI / mL (valoarea normală fiind sub 55 UI/mL). La examenul TEP se constată prezenţa de numeroase anomalii hipermetabolice, în favoarea unei recidive : subclavicular dreapta (1), mediastinal (2), hepatic (3), osos (regiunea iliacă dreaptă, 4)

Numeroase studii au fost iniţiate pentru compararea FDG TEP cu scintigrafia clasică în detectarea metastazelor osoase, dar rezultatele nu sunt constante, iar superioritatea FDG TEP (specificitate mai crescută) nu este încă definitiv demonstrată. Un alt studiu, având drept scop diferenţierea fracturilor benigne de cele maligne, a fost efectuat de *Kato* şi colab. (31) pe un lot de 1164 paciente diagnosticate cu neoplasm mamar, din care 20 prezentau fracturi recente. Compararea valorilor SUV (*standardized uptake values*), a relevat valori de aproximativ 3 ori mai mari pentru fracturile maligne, concluzionând că FDG TEP ar putea fi o metodă precoce în diagnosticul diferenţial al fracturilor benigne de cele maligne. Se pare astfel că indicaţiile TEP în oncologia sânului sunt în continuă revizuire şi extindere.

TEP poate face diferenţierea între tumorile benigne şi cele maligne, un alt avantaj constând în faptul că detecţia nu este influenţată de densitatea sânilor. Dintre dezavantajele tehnicii : nu permite interpretarea eventualelor anomalii de la nivelul creierului şi nu vizualizează leziunile mai mici de 1 cm.

S-a observat că gama camerele dotate cu sistem de detecţie în coincidenţă prezintă aceeaşi sensibilitate ca şi camerele TEP în detectarea leziunilor hipermetabolice de peste 10-15 mm (32). Un studiu a avut drept scop compararea sensibilităţii şi specificităţii gamacamerelor adaptate cu sistem de detecţie în coincidenţă şi a metodelor standard pe un lot de 75 de paciente cu neoplazii mamare. Evaluarea şi confirmarea extinderii locoregionale, localizarea recurentelor oculte a relevat valori ale sensibilităţii de 84% faţă de 63% în imagistica morfologică şi o specificitate de 78% comparativ cu 61% (33).

Recent (34) au fost verificate performanţele unui alt radiotrasor emiţător de pozitroni, ^{18}F-fluorotimidină. Din 12 paciente, cât a inclus studiul pilot, doar un singur caz a fost negativ datorită dimensiunilor mici ale nodulului, 5 mm. Grupul de la *Universitatea din Tübingen* este optimist în ceea ce priveşte depistarea şi localizarea tumorii primare şi a metastazelor ganglionare (mediastinale şi axilare).

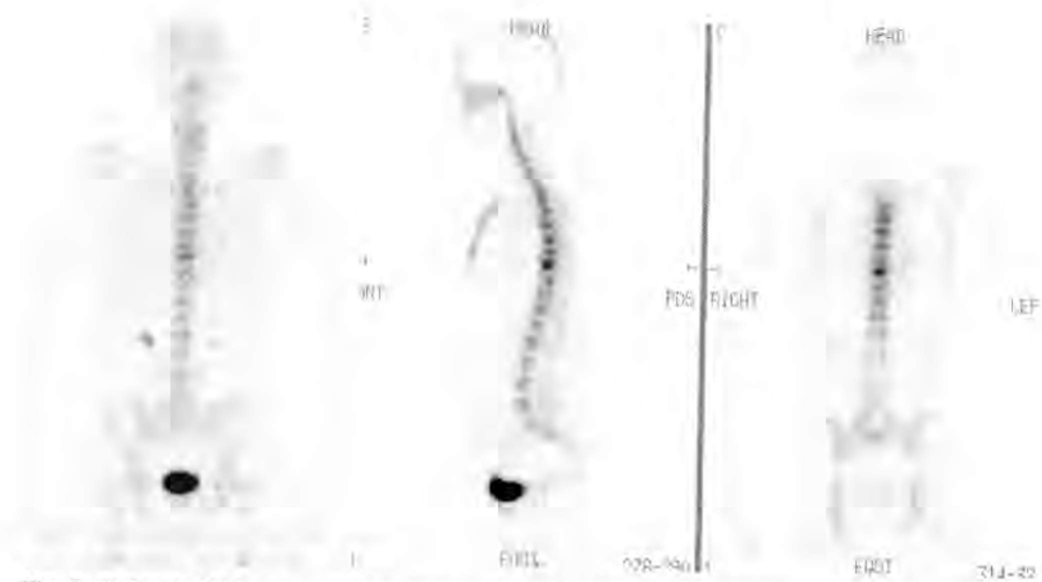


Fig. 5. Pacientă, 58 de ani, neoplasm mamar operat în 1996. A urmat tratament chimioterapeutic în 1996. Actualmente prezintă o discretă creştere a concentraţiei circulante a CA 15-3 de 40 UI/mL. FDG TEP - hiperfixare moderată la nivelul crestei iliace drepte. Examenul FNa TEP efectuat la 1 oră după injectarea iv a 126 MBq de FNa : absenţa hiperfixării osoase patologice la nivelul crestei iliace, prezenţa de numeroase situsuri hiperfixatoare rahidiene, din care cel mai intens la nivelul D5. Situsurile osoase observate prin FNa TEP şi absente in FDG TEP sunt deci *neactive metabolic*, cicatrizate, în timp ce fixarea iliacă în FDG corespunde, cel mai probabil, unei localizări colice a radiotrasorului

2. *FNa TEP*

^{18}F-fluorul este un trasor emiţător de pozitroni utilizat în explorarea sistemului osos. Captarea osoasă este în relaţie cu schimbul intre ionii hidroxil din cristalele de hidroxiapatita, fiind un bun indicator al activităţii metabolice osoase. Fixarea mai bună la nivelul scheletului, combinată cu rezoluţia spaţială superioară a TEP, fac ca această tehnică să fie mult mai sensibilă în depistarea metastazelor osoase decât scintigrafia osoasă clasică.

IV. STUDIUL RADIOIZOTOPIC AL RECEPTORILOR

În imunoscintigrafie se folosesc anticorpi (Ac), fragmente de anticorpi marcate cu radiozotopi, sau radiofarmaceutice singure cu afinitate particulară pentru anumiţi receptori. Primele studii au utilizat anticorpi intacţi (Ig G sau Ig M) marcaţi cu ^{131}I sau ^{111}In, dirijaţi împotriva antigenelor de suprafaţă tumorale. Eficacitate tehnicii depinde de expresia pe suprafaţa celulelor transformate malign a antigenelor tumorale, de afinitatea şi de numărul receptorilor.

Iniţial ACE (antigen carcino-embrionar) a fost considerat un marcher specific pentru adenocarcinoamele de colon. Ulterior s-a constatat că două treimi din neoplasmele mamare exprimă la suprafaţa celulelor tumorale antigene de suprafaţă ACE (15). Pentru evaluarea gradului de risc al nodulilor palpabili a fost efectuat un studiu comparativ (27) utilizând cele două tehnici scintimamografice : cu ^{99m}Tc-anti ACE şi ^{99m}Tc-sestamibi. Studiul a inclus 32 de paciente cu suspiciune clinică şi mamografică de neoplasm mamar, rezultatele fiind corelate cu diagnosticul histopatologic final. Acurateţea MIBI şi Tc-anti ACE a fost de 90,3 % (28 de paciente din 31) şi respectiv de 77,4 % (24 din 31) cu o specificitate de 50 % pentru ambele investigaţii imagistice. Tomoscintigrafia ACE, utilizând fragmentul Fab al Ac marcat cu ^{99m}Tc a fost comparată cu mamografia la 103 paciente cu anomalii mamografice (35). Rezultatele au arătat o specificitate de 91 % şi o valoare predictivă pozitivă de 56 % pentru ACE şi doar de 18 % pentru mamografie.

Un alt antigen exprimat pe suprafaţa celulelor tumorale mamare este TAG72. Studiile cu Ac monoclonali legaţi de ^{111}In au relevat o sensibilitate de 100 % pentru tumorile primare cu dimensiuni între 1,2 şi 2,5 cm (36).

Receptorii pentru somatostatină sunt glicoproteine membranare integrale. În studiul efectuat de *Van Eijck* şi colab., citat de Gopalan (8), pe un lot de 50 de paciente cu ^{111}In pentetrotide a obţinut o sensibilitate de 75 %.

Faptul că unele tumori mamare exprimă în număr crescut receptori pentru estrogen (50-70 %) a atras cercetătorii ; astfel studiile efectuate cu estrogeni marcaţi cu ^{18}F, cel mai frecvent, sau cu ^{123}Iod sunt promiţătoare (37).

V. TRATAMENTUL CU RADIOIZOTOPI

Terapia radionuclidică utilizează Stronţium 89, Ytrium 90, Renium 186 sau Samarium 153, fiind indicată în managementul durerii metastatice osoase (localizări secundare de la cancere cu diverse origini).

Stronţium 89 este un beta-emiţător cu afinitate pentru matricea osoasă (timp de înjumătăţire 50,5 zile). Timpul de înjumătăţire în scheletul osos normal este de 14 zile, fiind mult mai prelungit în caz de prezenţa a metastazelor osoase. Poate fi readministrat doar sub controlul strict al probelor hematologice. Constatarea că unii pacienţi prezintă ameliorări şi alţii nu este în directă relaţie cu gradul de captare al leziunilor osoase (38).

Dacă Stronţiumul este utilizat doar în tratamentul paleativ al durerilor osoase chimiorezistente şi refractare la tratamentul antalgic, secundare unui neoplasm de prostată, Samariumul poate fi folosit şi pentru metastazele osoase secundare unui neoplasm mamar. *Samarium 153-EDTMP* (etilen diamin tetrametilen fosfat) este un difosfonat, fiind atât un emiţător beta cât şi gama. *Singh* şi colab. au descris un mecanism similar de acumulare pentru Samarium 153 şi ^{99m}Tc-MDP la nivelul sistemului osos (38).

Renium 186-HEDP (hidroxietiliden difosfonat) este un radiofarmacetic nou, cu localizare preferenţial osoasă. În neoplasmul de prostată eficacitatea este de 80 %. Într-un singur studiu realizat pe un lot de 30 de paciente cu metastaze osoase de la tumori mamare s-a observat o ameliorare a durerilor osoase în 60 % din cazuri şi o mielotoxicitate moderată.

CONCLUZII

- cu cât nodulii mamari sunt diagnosticaţi în stadii infracentimetrice, cu atât prognosticul pe termen lung e mai bun, prin lipsa diseminării metastatice la distanţă sau apariţia recidivelor ;
- tehnica ganglionului santinelă, uşor de realizat, are drept scop vizualizarea primului ganglion limfatic de drenaj tumoral, scăzând morbiditatea post operatorie ;
- mamografia datorită sensibilităţii crescute, costului scăzut şi accesibilităţii generale rămâne examenul principal de depistaj, dificultatea fiind reprezentată de cazurile cu sâni denşi, îndeosebi la femeile tinere ;
- mamoscintigrafia completează informaţiile screeningului convenţional, dar întrucât precizia tehnicii este în directă relaţie cu dimensiunile nodulului, principalul rol al său rămâne cel de a prezice sensibilitatea tumorală la chimioterapie ;
- scintigrafia osoasă, chiar dacă nu se

efectuează de manieră sistematică, datorită faptului că explorează întregul schelet într-un singur timp şi sensibilităţii crescute este indicată în cazul instalării durerilor osoase, fiind un examen de referinţă pentru explorările ulterioare ale sistemului osos;

- urmărirea extensiei locale, a diseminărilor metastatice la distanţă a unui neoplasm mamar, precum şi a răspunsului la tratament reprezintă principalele indicaţii ale tomografiei prin emisie de pozitroni;
- ventriculografia radioizotopică este considerată în prezent *standardul de aur* pentru evaluarea fracţiei de ejecţie ventriculare, înainte şi în timpul unui tratament cardiotoxic, cum este cel cu Adriamicină;
- rolul medicinii nucleare în diagnosticul şi managementul neoplasmului mamar este în creştere constantă, de la diagnostic la terapie, atât prin dezvoltarea de noi tehnici cât şi prin sinteza de noi radiofarmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

1. Czernin J. FDG-PET in breast cancer: a different view of its clinical usefulness. *Mol Imaging Biol* 2002; 4 (1): 35-45.
2. Riedinger JM, Gauchez AS. Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. *Méd Nucléaire* 2002; 26 (1): 22-30.
3. Durand M, Mauriac L. Métastases vertébrales des cancers du sein. In: *Métastases vertébrales*, sous ed. Pointillart V, Ravaud A, Palussiere J. Paris: Ed. Springer-Verlag, 2001, 60-84.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. American Cancer Society Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54 (1): 8-29.
5. Ugrinska A, Bombardieri E, Stokkel MP, Crippa F, Pauwels EK. Circulating tumor markers and nuclear medicine imaging modalities: breast, prostate and ovarian cancer. *Q J Nucl Med* 2002; 46 (2): 88-104.
6. Sauvan R, Sobol H, Noguchi T, Jacquemier J, Eisinger F. Histoire naturelle et prise en charge du risque génétique des cancers du sein héréditaires: exemple des genes BRCA1 et BRCA2. *Méd Nucléaire* 2002; 26 (1): 38-45.
7. Esteve J. Incidence et mortalité du cancer du sein en France. Quelle relation avec le dépistage? In: *Le dépistage du cancer du sein*. sous coord. Séradour B. Paris: Ed. Springer-Verlag, 2004, 33-39.
8. Gopalan D, Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Nuclear medicine in primary breast cancer imaging. *Clin Radiol* 2002; 57 (7): 565-574.
9. Mabro M, Mignot L. Le cancer du sein. In: *Le sein - du normal au pathologique; etat de l'art*, sous la direction de Marc Espié et Andreé Gorins, Editions Eska Paris. 2001; 364-377.
10. Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, EllPJ. Sentinel Node Detection and Imaging, in *The Sentinel Node in Surgical Oncology*, Edit. Springer Verlag Berlin - Heidelberg. 1999; 4-16.
11. Marin C, Mathelin C, Neuville A, Mertz L, Constantinesco A, Chenard MP, Bellocq JP. Sentinel lymph node biopsy with micrometastases in breast cancer: histological data and surgical implications. About a series of 201 axillary dissections after peroperative sentinel node identification. *Bull Cancer*. 2003; 90(5): 459-465.
12. Mariani G, Erba P, Villa G, Gipponi M, Manca G, Boni G, Buffoni F, Castagnola F, Paganelli G, Strauss HW. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective. *J Surg Oncol*. 2004; 85(3): 112-122.
13. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(6): 546-553.
14. Rubinstein M, Laurent E, Stegen M. Mammographie isotopique, in *Médecine Nucléaire, manuel pratique*, Ed. De Boeck Université, 2001; 163-164.

15. Berghammer P, Obwegeser R, Sinzinger H. Nuclear medicine and breast cancer: a review of current strategies and novel therapies. *Breast*. 2001; 10(3): 184-197.
16. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJ. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review. *Nucl Med Commun*. 1997; 18(8): 698-709.
17. Maublant JC, Zhang Z, Rapp M, Ollier M, Michelot J, Veyre A. In vitro uptake of technetium-99m-teboroxime in carcinoma cell lines and normal cells: comparison with technetium-99m-sestamibi and thallium-201. *J Nucl Med*. 1993; 34(11): 1949-1952.
18. Waxman AD. Thallium-201 and Technetium 99m Methoxyisobutyl isonitrile (MIBI) in *Nuclear Oncology in Diagnostic Nuclear Medicine*, 4th Edition, M.P. Sandler, R.E. Coleman, J.A. Patton, F.J. Th.Wackers, A. Gottschalk Editors, Philadelphia, USA, 2003, 931-950.
19. Leung JW. New modalities in breast imaging: digital mammography, positron emission tomography, and sestamibi scintimammography. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40(3): 467-482.
20. Coover LR, Caravaglia G, Kuhn P. Scintimammography with dedicated breast camera detects and localizes occult carcinoma. *J Nucl Med*. 2004; 45(4): 553-558.
21. Calvo F, Mourah S. La résistance des tumours du sein aux traitements anticancéreux. *Médecine Nucléaire*. 2002; 26(1): 51-57.
22. Berghammer P, Obwegeser R, Mulauer-Ertl S, Karanikas G, Wiltschke C, Kubista E, Sinzinger H, Zielinski C. 99m-Tc-tetrofosmin scintigraphy and breast cancer. *Gynecol Oncol*. 1999; 73(1): 87-90.
23. O'Sullivan JM, Cook GJ.A review of the efficacy of bone scanning in prostate and breast cancer. *Q J Nucl Med*. 2002; 46(2): 152-159.
24. Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, Bohuslavizki KH, Berger J, Jenicke L, Habermann CR, Janicke F. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and «conventional diagnostic procedures» for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2002 (9): 857-864.
25. Ali SM, Harvey HA, Lipton A. Metastatic breast cancer, in *Clinical orthopaedics and related researche*. 2003; S132-S137.
26. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998; 16(10): 3375-3379.
27. Sanidas EE, Koukouraki S, Velidaki A, Manios A, Stathopoulos E, De Bree E, Kafousi M, Kodogiannis E, Karkavitsas N, Tsiftsis DD. Contribution of 99mTc-anti-carcinoembryonic antigen antibody and 99mTc-sestamibi scintimammography in the evaluation of high risk palpable breast lesions. *Nucl Med Commun*. 2003; 24(3): 291-296.
28. Pauwels EK, Blom J, Camps JA, Hermans J, Rijke AM. A comparison between the diagnostic efficacy of 99mTc-MDP, 99mTc-DPD and 99mTc-HDP for the detection of bone metastases. *Eur J Nucl Med*. 1983; 8(3): 118-122.
29. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Nasu S, Suzuki Y, Yasuda S, Shohtsu A.. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99mTc-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2001; 22(8): 875-879.
30. Standards, options et recommandations 2002 pour l'utilisation de la TEP-FDG en cancérologie (SOR), *Médecine Nucléaire*. 2003; 27(8): 38-45.
31. Kato K, Aoki J, Endo K. Utility of FDG-PET in differential diagnosis of benign and malignant fractures in acute to subacute phase. *Ann Nucl Med*. 2003; 17(1): 41-46.
32. Landoni C, Gianolli L, Lucignani G, Magnani P, Savi A, Travaini L, Gilardi MC, Fazio F. Comparison of dual-head coincidence PET versus ring PET in tumor patients. *J Nucl Med*. 1999; 40 (10): 1617-1622.
33. Grahek D, Montravers F, Kerrou K, Aide N, Lotz JP, Talbot JN. ((18)F)FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(2): 179-188.
34. Smyczek-Gargya B, Fersis N, Dittmann H, Vogel U, Reischl G, Machulla HJ, Wallwiener D, Bares R, Dohmen BM. PET with ((18)F)fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a

pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 ; 31(5) : 720-724.

35. Goldenberg DM, Abdel-Nabi H, Sullivan CL, Serafini A, Seldin D, Barron B, Lamki L, Line B, Wegener WA. Carcinoembryonic antigen immunoscintigraphy complements mammography in the diagnosis of breast carcinoma. *Cancer*. 2000 ; 89(1) : 104-115.
36. Scheidhauer K, Scharl A, Schicha H. Estrogen receptor scintigraphy. *Q J Nucl Med*. 1998 ; 42(1) : 26-32.
37. Lamki LM, Buzdar AU, Singletary SE, Rosenblum MG, Bhadkamkar V, Esparza L, Podoloff DA, Zukiwski A, Hortobagyi GN, Murray JL. Indium-111-labeled B72.3 monoclonal antibody in the detection and staging of breast cancer : a phase I study. *J Nucl Med*. 1991 ; 32(7) : 1326-1332.
38. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, Livingston RB, Gordon EE, Chapman CR, Appelbaum FR. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma : a phase I/II trial. *J Nucl Med*. 1993 ; 34(11) : 1839-1844.

NOUTĂŢI

NOI MARKERI ÎN IDENTIFICAREA PACIENŢILOR LA RISC DE AFECTARE CARDIOVASCULARĂ

Inflamaţia joacă un rol semnificativ în patogeneza şi progresia aterosclerozei. Mai multe studii au arătat că inflamaţia subclinică şi concentraţia markerilor inflamatori se corelează puternic cu mortalitatea şi morbiditatea cardiovasculară atât la subiecţii sănătoşi cât şi cu afectare coronariană cunoscută. Totuşi nu se cunoaşte care sunt adevăraţi triggeri ai inflamaţiei. Reducerea variabilităţii frecvenţei cardiace (FC) este un marker al imbalanţei simpato-vagale. Inflamaţia reduce variabilitatea FC, atât în domeniul de timp cât şi de frecvenţă şi s-a găsit a fi asociată cu mortalitatea şi morbiditatea cardiovasculară atât la subiecţii sănătoşi, cât şi la cei cu afectare coronariană. În mai multe studii prospective reducerea variabilităţii FC s-a demonstrat a fi un puternic predictor independent al progresiei aterosclerotice focale. Creşterea FC, un alt marker al hiperactivităţii simpatice, este un marker independent al mortalităţii cardiovasculare. Într-un articol recent publicat în Eur Heart J se arată rolul creşterii frecvenţei cardiace (FC), reducerii variabilităţii FC, precum şi al markerilor de inflamaţie în creşterea mortalităţii cardiovasculare. Autorii au studiat markerii de inflamaţie (proteina C reactivă), FC de repaus şi variabilitatea FC la 643 persoane aparent sănătoase, cu vârsta cuprinsă între 55 şi 75 de ani, fără antecedente de afectare cardiovaculară sau stroke. Studiul a inclus, pe lângă examenul fizic, testele de laborator (proteina C reactivă şi numărul de leucocite ca markeri ai inflamaţiei) şi monitorizarea ambulatorie ECG pe 24 de ore (apreciindu-se variabilitatea FC şi creşterea FC). Variabilitatea FC a fost asociată negativ cu fumatul, proteina C reactivă, numărul de leucocite, glicemia, concentraţia trigliceridelor serice, sexul feminin, diabetul zaharat. În contrast, activitatea fizică a fost puternic asociată cu creşterea variabilităţii FC. Într-o analiză multivariată, creşterea FC şi scăderea variabilităţii FC au fost semnificativ şi independent legate de concentraţia proteinei C reactive şi numărul de leucocite. Autorii consideră creşterea FC şi scăderea variabilităţii FC ca fiind asociate cu inflamaţia subclinică la subiecţii sănătoşi adulţi şi vârstnici. Creşterea mortalităţii ar fi explicată astfel de creşterea activităţii sistemului simpatic cu activarea procesului inflamator care declanşează şi întreţine procesul aterosclerotic. Se menţionează însă necesitatea unui studiu pe termen lung şi la persoane mai tinere (care suferă adesea morţi subite) (Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 363-370).

F. Mitu

IMAGISTICA ÎN SCREENING-UL ŞI DIAGNOSTICUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

Monica Goron[1], Monica Pop[2], Milena Man[2],
Ruxandra Râjnoveanu[2], C.D. Zamora[2], Mărioara Şimon[1]
1 Spitalul Clinic "Leon Daniello" Cluj-Napoca
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Pneumoftiziologie

IMAGING IN SCREENING AND DIAGNOSIS OF LUNG CANCER (Abstract) : While the lung cancer is detected, the majority of the patients could not be surgical cured. Thus appears the great necessity of prevention, of a more efficient treatment and the developing of new methods for early detection.The first screening trials for lung cancer had negative results. None of the studies had no prove in decreasing of mortality by screening for lung cancer. The lack of sensitivity of thoracic radiographs and sputum citology was leading the investigators to use the monoclonal antibodies in detecting the neoplastic changes in sputum, the spiral computer-tomography with low dose of radiations, the autofluorescence bronchoscopy and more recent the positron emission tomography, offering the possibility of reducing mortality by early detection in lung cancer. **Key words** : LUNG CANCER, SCREENING, IMAGING, SURVIVAL

DEPISTAREA ŞI DIAGNOSTICUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

Prognosticul catastrofic al cancerului bronho-pulmonar (CBP) este în parte legat de diagnosticul tardiv ce exclude o terapie chirurgicală eficace. Rata de supravieţuire de 70% la 5 ani după rezecţia chirurgicală a cancerelor în stadiul I incită la depistare precoce (1).

METODE INVESTIGATIVE RADIO-ONCOLOGICE

ENDOSCOPIA BRONŞICĂ - Fibrobronhoscopia (FB) pare să fie prima alegere a majorităţii pneumologilor în evaluarea CBP. Are un rol dublu în managementul pacienţilor cu cancer pulmonar suspectat : diagnostic şi stadializare locală. Un studiu prospectiv recent pe 171 de pacienţi a demonstrat că evaluarea iniţială prin computer-tomografie (CT) înaintea FB este o metodă cost-eficientă pentru îmbunătăţirea procentului ei diagnostic sau a altor proceduri (2). Fibrobronhoscopia cu fluorescenţă se bazează pe imagistica diferită a ţesutului normal faţă de ţesutul anormal când este expus la o lumină cu lungime de undă adecvată (Lam şi colab). Se injectează pacientului agent fotosensibil ca hematoporfirin derivat (HpD) sau dihematoporfirin 1her DHE care se concentrează preferenţial în ţesutul malign, care apare roşu când este expus la lumină violetă. Fibrobronhoscopia cu autofluorescenţă nu mai necesită agent fotosensibil. Lumina emisă este procesată în timp real, putându-se efectua biopsia sub directă vizualizare iar ţesutul anormal apare maro sau roşu maro. Este o metodă pentru detectarea cancerului pulmonar şi a leziunilor preneoplazice invazive, respectiv eradicarea lor înainte să devină invazive. Autofluorescenţa îmbunătăţeşte identificarea cancerului invaziv comparativ cu fibrobronhoscopia clasică la pacienţii cu displazii sau cu citologie pozitivă.

Această abordare activă este una dintre numeroasele noi strategii aplicate pentru detectarea cancerului pulmonar în stadii precoce, când tratamentul este, mai probabil, curativ (3,4,5,6). Studiile de genetică moleculară furnizează date referitoare la dezvoltarea malignităţii, cum ar fi identificarea biomarkerilor specifici leziunilor premaligne: TSG (gene supresoare tumorale), gene reparatoare DNA şi alte alterări structurale ale acestor gene ce diferenţiază ţesutul malign de epiteliu bronşic normal, fiind frecvent prezente în aceste leziuni precoce (7,8).

COMPUTER TOMOGRAFIA (CT) a adăugat o nouă dimensiune radiografiei toracice convenţionale prin îmbunătăţirea detectării leziunilor oculte, diferenţierea între bolile pleurale şi parenchimatoase şi în evaluarea nodulului pulmonar solitar, într-o lume interesată din ce în ce mai mult de obţinerea unui maxim de diagnostic la un preţ de cost minim (9).

CT toracică nu este o procedură screening.

CT este o examinare care a devenit de neînlocuit în stadializarea cancerului întrucât permite o analiză foarte fină a limitelor tumorale fiind utilă pentru evidenţierea adenopatiei mediastinale (10).

SPIRAL CT CU DOZE JOASE DE RADIAŢII. Studiile sugerează că screening-ul efectuat prin această metodă poate detecta cancerele pulmonare mici ($<1,5$ cm) şi într-un stadiu precoce faţă de radiografia toracică (11,12).

Aproximativ 80% din aceste cancere sunt stadiul IA, contrar practicii medicale unde, numai 15-20% sunt descoperite în acest stadiu. Supravieţuirea la 5 ani după rezecţia unui cancer pulmonar non-small cell în stadiul IA a fost găsită între 62-82% (2,12,13,40). Screening-ul prin spiral CT cu doze joase de radiaţii oferă posibilitatea reducerii mortalităţii prin detectare precoce (13). Dacă screening-ul pentru cancer pulmonar este eficient, este probabil să fie cost-eficient dacă poate detecta peste 50% din cancere în stadiu localizat (14).

Două direcţii de dezvoltare vor fi probabil implementate în viitorii câţiva ani:

- sistemul de diagnostic ajutat de computer CAD (computed-aided diagnosis system) util pentru detectarea nodulilor mici şi scăderea ratei de nedetectare (2,15,16).
- măsurătorile volumetrice ale nodulilor ce reprezintă o tehnică tridimensională pentru determinarea volumului, superioară CAD. Documentarea creşterii volumetrice tumorale prin scanare CT ar trebui să elimine necesitatea biopsiilor înaintea intervenţiei chirurgicale (intervale de scanare scurte 30-40 de zile) (2,15,16).

NOI TEHNICI CT ÎN EVALUAREA CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

Recenta aplicare a modului spiralat al computer-tomografiei a permis dezvoltarea noilor tehnici de imagistică medicală ce contribuie la îmbunătăţirea performanţelor ei în toate domeniile şi în particular în cel al imagisticii cancerului bronşic (17). Dintre acestea amintim: reconstrucţia 2D, reconstrucţia 3D de suprafaţă, CT de înaltă rezoluţie (HR-CT) şi endoscopia virtuală (17).

ENDOSCOPIA VIRTUALĂ reprezintă ultima descoperire a noilor tehnici de imagistică medicală derivate din modul spiralat al computer-tomografiei.

Furnizează o viziune endoscopică virtuală tridimensională a arborelui traheo-bronşic. Permite operatorului să vizualizeze nu numai localizarea şi distribuţia tumorii în arborele bronşic, dar şi extensia sa, precum şi relaţiile cu alte structuri mediastinale (12,17). Se poate efectua o colorare a imaginii, obţinându-se un aspect artificial al mucoasei bronşice ce nu corespunde viziunii endoscopice optice. Imagistica mucoasei bronşice în endoscopie virtuală este obţinută plecând de la un prag arbitrar situat în jur de -500 UH, ce corespunde grosier unei limite între mucoasa bronşică şi aer. Eventualele leziuni situate pe mucoasa bronşică cu densitate inferioară a -500 UH sunt invizibile. În anumite cazuri (bolnavul îşi controlează prost respiraţia sau are tulburări de ritm cardiac) pot apare artefacte respiratorii şi vasculare care jenează investigaţia. O altă limită a metodei o reprezintă timpul îndelungat consumat de către medicul examinator: 15-30 minute. (12,17)

Se poate realiza plecând de la alte surse decât CT, cum ar fi rezonanţa magnetică. Ţinând cont de limitele mai sus menţionate, actual endoscopia virtuală nu înlocuieşte endoscopia optică, care rămâne semnificativ mai ieftină şi are un avantaj deoarece permite recoltarea probelor de ţesut tumoral. Indicaţiile endoscopiei virtuale sunt: evaluarea stenozelor bronşice (grad, lungime, reţeaua din aval), amplasarea şi supravegherea endoprotezelor, bilanţul înaintea dezobstrucţiei laser, calculul volumului tumoral, ghidarea biopsiilor trans-traheobronşice (17,18).

ECOGRAFIA TORACICĂ este o metodă relativ limitată datorită condiţiilor neprielnice de transmisie ale sunetului prin conţinutul aerian al toracelui. O aplicaţie importantă a ultrasunetelor ar fi diagnosticul diferenţial între formaţiunile solide, cele care conţin lichid şi formaţiunile chistice benigne. Tehnica ecografiei toracice comparată cu computer-tomografia şi rezonanţa magnetică referitor la cost-eficienţă este mai accesibilă medicului pneumolog (19,20). Tehnicile ecografice utilizate pentru diagnosticul şi stadializarea CBP sunt: ecoendoscopia pe cale esofagiană (EUS) (2,12,21, 39), ecografia endobronşică (EBUS) (22,40).

TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI (PET) este o tehnică imagistică ce permite identificarea alterărilor biochimice în tumori (12), cu rol în diagnostic, stadializare şi monitorizarea răspunsului la terapie. Avantajul constă în sensibilitatea sa în detectarea malignităţilor şi abilitatea sa de a furniza o imagine a întregului corp într-o singură examinare.

Două radiofarmaceutice domină explorările prin PET: 18-fluoro-deoxiglucoza (18-FDG) şi metionina marcată cu carbon-11 (C^{11}-met). 18-FDG - PET îmbunătăţeşte semnificativ acurateţea imaginii tumorale. Se ştie că rata de captare a FDG este direct proporţională cu agresivitatea tumorală şi rata de creştere a tumorii; celula tumorală viabilă are o necesitate crescută pentru glucoză. O rată de captare $< 2,5$ este considerată sugestivă pentru o leziune benignă.

Această tehnică a fost utilizată cu succes pentru cancerul pulmonar în scopul diferenţierii, noninvazive, cu un înalt grad de precizie nodulii de natură malignă de nodulii de natură benignă.

C^{11}-met permite explorarea sintezei proteice. Rezultatele obţinute atât cu 18-FDG cât şi cu C^{11}-met sunt promiţătoare, dar seriile sunt încă limitate. Metoda poate prezenta rezultate fals pozitive în boli ca sarcoidoza, tuberculoza, histoplasmoza, aspergiloza, coccidioidomicoza, infecţia cu *Mycobacterium avium* intracellulare sau alte procese infecţioase ca pneumonia şi se pot obţine rezultate fals negative şi în cazul tumorilor cu activitate metabolică scazută ca şi carcinomul bronşiolo-alveolar sau tumorile carcinoide şi ocazional în adenocarcinoamele bine diferenţiate ce au o acumulare FDG mai puţin intensă, în particular leziunile sub 1 cm. Principalul dezavantaj al PET este lipsa accesabilităţii şi costul relativ ridicat al fiecărei examinări. Totuşi, utilizarea combinată a imagisticii prin CT şi PET pentru evaluarea leziunilor pulmonare focale este cea mai utilă şi cost-eficientă strategie în managementul pacientului cu o suspiciune clinică de a avea un nodul malign (1,2,12,24,25,26, 27).

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ PRIN EMISIE MONOFOTONICĂ (SPECT) cu thallium201 este utilizată în diagnosticul extensiei ganglionare a CBP fiind semnificativ superioară CT.

Efectuată cu somatostatin analog marcat cu ^{99m}Technetium Depreotide este utilă pentru diferenţierea nodulilor benigni de cei maligni cu diametrul sub 6 cm.

Aceste rezultate sunt comparabile cu imagistica prin FDG-PET pentru leziuni pulmonare peste 2 cm.

Imagistica prin FDG SPECT este realizabilă, relativ ieftină, mai accesibilă şi cost-eficientă decât FDG PET pentru un mare număr de pacienţi cu leziuni peste 2 cm. Cu toate că în mod curent mai puţin decât ideală clinic pentru caracterizarea leziunilor sub 2 cm, FDG SPECT pare să fie mai bună decât CT sau imagistica prin rezonanţă magnetică pentru caracterizarea leziunilor pulmonare, având o valoare predictivă pozitivă înaltă de 92% (1,12,28, 29,30,31,32,33,34,35).

SCINTIGRAFIA PULMONARĂ este o metodă specializată, analitică care permite studiul perfuziei pulmonare şi raportul dintre ventilaţie şi perfuzie (1). A fost studiat rolul ^{99m}Tc-Hexakis-2-Methoxy-isobutyl-isonitrile (^{99m}Tc-MIBI) în diagosticul şi stadializarea cancerului pulmonar. Studiile preliminare au arătat că acesta este un trasor de interes pentru tumori variate. Au fost comparate rezultatele imaginilor cu ^{99m}Tc-MIBI la pacienţii cu leziuni pulmonare parţial rezecabile (< st. IIIA).

La pacienţii cu retenţie radiofarmaceutică stadializarea furnizată de CT a fost comparată cu cea obţinută prin ^{99m}Tc-MIBI. Specificitatea şi valoarea predictivă pozitivă înaltă sugerează că acest trasor ar fi o unealtă utilă pentru diagnosticul cancerului pulmonar în special ţinând cont de costurile scăzute şi disponibilitatea sa largă (23).

SCINTIGRAFIA CU ANTICORPI MONOCLONALI. Utilizarea Ac monoclonali 99mTc anti CEA (antigen carcinoembrionar) în detectarea adenocarcinoamelor cu efectuarea scintigrafiei plane nu poate fi o examinare de rutină, o procedură standard, dar poate fi utilă în detectarea tumorilor reziduale şi a metastazelor. Utilizarea scintigrafiilor cu 99mTc depreotide are o sensibilitate şi o acurateţe comparabilă cu PET (36).

IMAGISTICA PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ nu este o metodă utilizată pentru screening. Metoda oferă o bună vizualizare a unor imagini de detaliu combinate ale vascularizaţiei cu determinarea cantitativă non-invazivă a fluxului sanguin.

Are avantajul de a permite o imagistică longitudinală interesată în particular de tumorile apexului pulmonar suspectate de invadarea peretelui apical

Poate fi utilizată în completarea CT în anumite situaţii pentru precizarea unei extensii directe la peretele toracic, sau la mediastin, pentru depistarea metastazelor cerebrale sau abdominale

CONCLUZIE

Datele preliminare furnizate de screening-ul prin spiral CT sunt promiţătoare pentru detectarea leziunilor mici în stadii precoce, dar cu o rată mare de rezultate fals-pozitive.

În viitor, pacienţii cu risc înalt pentru cancer pulmonar ar trebui să fie supuşi unui screening cu o abordare combinată a mai multor metode. Aceste metode potenţiale pentru detectare primară trebuie să fie supuse unui control riguros şi unei analize cost-eficienţă.

Prevenţia primară rămâne cea mai bună metodă pentru evitarea acestei boli. Radiologia contemporană include atât diagnosticul imagistic cât şi metodele radiologice intervenţionale. Aplicarea principiilor radiologiei bazată pe dovezi EBR (evidence based radiology) pentru diagnostic imagistic poate sublinia valoarea studiilor imagistice şi poate pune bazele unei consultaţii radiologice semnificative (12,38,39).

BIBLIOGRAFIE

1. Grenier P, Nahum H. Tumeurs bronchopulmonaires. In : *Imagerie Thoracique de l'adulte*. 2eme edition. Paris : Medicine Science Flammarion, 1996, 379-399, 155-157, 107-112, 164-169.
2. James JR. Spiral Computed Tomography Screening for lung cancer is ready for prime time. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 812-815.
3. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio HE, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinima in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993 ; 105 : 1035-1040.
4. George PJM. Fluorescence bronchoscopy for the early detection of lung cancer. *Thorax* 1999 ; 54 : 180-183.
5. Lam S, MacAulay CE. Endoscopic localization of preneoplastic lung lesions. In : *Clinical and biological basis of lung cancer prevention*. Basel : Birkhauser Verlag, 1998, 231-237.
6. Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S. Screening for Lung Cancer Revisited and the role of Sputum Cytology and Fluorescence Bronchoscopy in a High-Risk Group. *Chest* 2000 ; 117 : 72S-79S.
7. Daresan V, Rabbits PH. Genetics of lung tumors. In : Hasleton P ed. *Spencer's Textbook of Pulmonary Pathology*. New York : McGraw Hill, 1996, 987-1009.
8. Sch FR, Merrick DT, Franklin WA. Role of biomarkers for early detection of lung cancer and chemoprevention. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 1151-1158.
9. Fishman AP. Computed tomography and magnetic resonance of the chest. In : *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd edition. vol 2. New York : McGraw Book Company Inc, 1988, 529-536.
10. Frija J. La tomodensitometrie. In : Radiologie du thorax. Paris : Masson et Cie, 1995, 59- 257.
11. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. *Chest* 1984 ; 86 : 44-53.
12. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir Monograph* 2001 ; 17 : 125-130.
13. Swensen JS, Jett JR, Sloan JA et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 508-513.
14. Chirikos TN, Hazelton T, Tockman M, Clark R. Screening for lung cancer with CT. *Chest* 2002 ; 121 : 1515-1520.
15. Armato SG III, Giger L, Moran CJ, Blachburn JT, Doi K, Macmahon H. Computerized detection of pulmonary nodules on CT scan. *Radiographics* 1999 ; 19 : 1303-1311.
16. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kastis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules : volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiol* 2000 ; 217 : 251-256.
17. Pujol JL. Nouvelles techniques tomodensitometriques pour le cancer bronchique. In : *L'essentiel de l'Oncologie Thoracique*. Sauramps Medical, 1997, 137-142.
18. Ferenc AJ, Lorensen WE et al. Interactive Virtual Endoscopy. Department of Radiology, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston.
19. Ordeanu A. Radiodiagnosticul localizărilor tumorale pleuropulmonare şi ale mediastinului. In : *Cancerul Radiodiagnostic*, Colecţia enciclopedică oncologică, vol. 9, 1982 ; 81-90.
20. Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD. Real time chest ultrasonography. A comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002 ; 122 : 1421-1427.
21. Rosemberg JM, Perricone A, Savides TH. Endoscopic ultrasound/Fine-needle aspiration diagnosis of a malignant subcarinal lymph node in a patient with lung cancer and a negative positron emission tomography scan. *Chest* 2002 ; 122 : 785-790.
22. Okamoto H, Watanabe K, Nagamoto A et al. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 2002 ; 121 : 1507-1514.
23. Nosotti M, Santambrogio L, Gasparini M, Baisi A, Ballaviti N, Rosso L. Role of 99mTc-Hexakis-2-Methoxy-isobutylisonitrile in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 2002 ; 122 : 1759-1773.

24. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM et al. Clinical role of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002 ; 122 : 1925-1932.
25. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1993 ; 104 : 997-1002.
26. Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM. Focal pulmonary abnormalities : evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiol* 1993 ; 188 : 487-490.
27. Kepller JS, Conti P. A cost analysis of Positron Emission Tomography. *AJR* 2001 ; 177 : 31-40.
28. Burt RW, Witt RM, Das S. Comparison of 18F-FDG PET and 18F-FDG SPECT for lung nodules. *Radiol* 1997 ; 205 : 400.
29. Mastin ST, Drane WE, Harman EM, Fenton JJ, Quesenberry L. FDG SPECT in patients with lung masses. *Chest* 1999 ; 115 : 1012-1017.
30. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography : a prospective study. *J Nucl Med* 1990 ; 31 : 1927-1932.
31. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA. Solitary pulmonary nodules : detection of malignancy with PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiol* 1992 ; 184 : 441-444.
32. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991 ; 32 : 623-647.
33. Martin WH, Delbeke D, Patton JA. Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiol* 1996 ; 198 : 225-231.
34. MacFarlane DJ, Cotton L, Ackerman RJ. Triple-head SPECT with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) : initial evaluation in oncology and comparison with FDG PET. *Radiol* 1995 ; 194 : 425-429.
35. Conti PS, Keppler JS, Halls JM. Positron emission tomography : a financial and operational analysis. *AJR* 1994 ; 162 : 1279-1286.
36. Blum J, Handmarker H, Lister-James J, Rinne L. The NeoTect Solitary Pulmonary Nodule Study Group, A Multicenter Trial with Somatostatin Analog 99mTc Depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000 ; 117 : 1232-1238.
37. www.google.com Magnetic Resonance Imaging, Applications. Philips Medical Systems, Koninklijke Philips Electronics, 2003.
38. Harubumi K, Taheshi H. The need to detect early stage lung cancer. In : *Endoscopic diagnosis in early stage lung cancer.* London : Wolf Publishing Ltd Brook House, 1992, 5-6.
39. Cohen MD. Determining costs of Imaging Services. *Radiol* 2001 ; 220 (3) : 563-564.
40. Flehinger BJ, Melamed MR. Current status of screening for lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1994 ; 4 (1) : 1-5.

VIAŢA ŞTIINŢIFICĂ STUDENŢEASCĂ

LUNA OCTOMBRIE 2003

- Participarea studenţilor medicinişti ieşeni la Congresul de Medicină ARMED Arad 2003, în perioada 24-26 octombrie. S-au remarcat lucrările : Factorul de creştere nervoasă - implicaţii în nocicepţie (premiul I, secţiunea preclinic), Ana Judele, Anca Ciosnar, Oana Onofrei ; Receptorii orfani - de la farmacologia clasică la cea inversă (premiul II, poster), Andrei Mihăilescu, Anca Ciosnar, Simona Apostol ; Corpi străini la nivelul tractusului digestiv superior (premiul III, secţiunea medicală), Radu Luca, Irina Haivas ; Sistemul canabinoid - implicaţii în controlul durerii (premiul III, poster), Dan Barbu Pricop, Andrei Mihăilescu, Anca Ciosnar.
- Participarea studenţilor medicinişti ieşeni la "Conferinţa de Pneumologie INSPIR IAŞI 2003", în perioada 30 octombrie - 1 noiembrie 2003. Totodată, studenţii medicinişti au putut lua parte la cursul "Effective Medical Writing", organizat de către British Medical Journal, Romanian Edition în timpul Congresului de Pneumologie INSPIR IAŞI 2003.

stud. V. Constantinescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

DIVERTICULOZA COLONICĂ - ASPECTE ACTUALE DE ETIOPATOGENEZĂ, DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Carmen Rodica Anton, Gabriela Balan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

COLON DIVERTICULOSIS - ACTUAL ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT (Abstract) : Diverticular disease of the colon, which is an acquired disorder caused by mucosal herniation through the colonic wall, has been termed both a "disease of the 20th century" and a "disease of Western civilization" due to its increasing prevalence in modern times and its striking geographical variability. There are complex relations between colonic structure, motility, and dietary factors, and it is likely that all of these play a role in the pathogenesis to a greater or lesser degree. Although present in two thirds of the elderly population, the large majority of patients will remain entirely asymptomatic. Nonetheless, 20% of those affected may manifest clinical illness and complications. Barium exploration indicates the extent and severity of colonic diverticular disease. Colonoscopy is preferred in positive diagnosis of uncomplicated diverticulosis. Computed tomography is especially useful in complicated diverticular disease. The use of high fibre diets in the prevention and treatment of the symptoms of diverticular disease has now become commonplace. The morbidity and mortality associated with complications, demand that this condition should receive greater attention in terms of aetiology, prevention and management. **Key words** : COLONIC DIVERTICULAR DISEASE, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Diverticuloza colonică este o afecţiune dobândită care constă în hernierea mucoasei şi submucoasei colonului prin stratul muscular al peretelui intestinal, realizându-se dilataţii sacciforme alcătuite din mucoasă, ţesut conjunctiv şi seroasă ; este considerată cea mai frecventă maladie organică a intestinului gros (1). Termenul de diverticuloză a fost propus în 1914 şi se referă la prezenţa diverticulilor în absenţa oricăror modificări morbide.

Boala diverticulară semnifică diverticuloza cu manifestări clinice, fiind neobişnuită înainte de 40 ani, prevalenţa acesteia crescând cu vârsta.

EPIDEMIOLOGIE

Această anomalie, considerată o boală a secolului XX, este mai frecvent întâlnită (30-55%) în SUA şi Europa de Vest, datorită consumului scăzut în fibre vegetale, spre deosebire de ţările din Orient şi cele africane unde este rară, întrucât regimul alimentar este bogat în cereale (2,3).

Diverticulii câştigaţi au localizare predilectă pe sigmoid şi descendent, iar diverticulii congenitali pe ascendent şi cec, fiind rar întâlniţi (4).

Studii recente au constatat că la populaţia caucaziană diverticulii se găsesc în special pe colonul stâng, în timp ce la populaţia asiatică aceştia sunt prezenţi predominent pe colonul drept (5).

Prevalenţa la persoanele peste 60 ani este 50%, din acestea 20% fiind simptomatice. Se evaluează că 30% din pacienţii simptomatici dezvoltă complicaţii majore care necesită tratament chirurgical (4).

ETIOPATOGENIE

Factorii care intervin în apariţia diverticulozei colonice sunt: 1) obiceiurile alimentare, 2) tulburările de motilitate şi 3) factorii anatomici (6).

1) Variabilitatea geografică indică intervenţia tipului de alimentaţie. Astfel, în zonele geografice a căror populaţie consumă glucide rafinate şi puţine fibre dietetice, diverticuloza colonică este mai frecventă (SUA, Europa de Vest, Australia), în timp ce în Africa şi Extremul Orient, unde alimentaţia vegetală bogată în celuloză şi pectine, este preponderentă, anomalia este rară (4,7).

2) Dieta lipsită de reziduuri măreşte presiunea intraluminală (P), aceasta fiind direct proporţională cu tensiunea peretelui colic (T), generată de contracţia musculară, şi invers proporţională cu raza segmentului colic (R) (legea Young-Laplace: $P = kT/R$) (8). Conţinutul colic redus face ca lumenul să aibă o rază mică cu un tonus muscular crescut, apărând contracţii ale musculaturii circulare ce întrerup continuitatea lumenului colonic, formând cavităţi în interiorul cărora presiunea creşte exponenţial şi depăşeşte 90 mmHg. Acest fenomen se observă cu precădere pe sigmoid, segmentul cel mai îngust al colonului.

3) Factorii anatomici implicaţi în geneza diverticulilor sunt:

a) creşterea elastinei pe fibrele musculare longitudinale cu scurtarea teniilor colonice şi apariţia unui număr crescut de falduri care deformează colonul;

b) modificarea conţinutului şi calităţii ţesutului colagen din mucoasa colonului cu vârsta prin depunerea fibrelor de colagen care îngroaşă peretele şi îngustează lumenul (*miochosis*). Un argument în favoarea rolului patogenetic al alterărilor structurilor parietale îl constituie apariţia precoce a diverticulilor în sclerodermie, sindromul Marfan sau Ehlers-Danlos;

c) formarea zonelor de rezistenţă scăzută în pereţii laterali colonici, în regiunile de pătrundere a vaselor nutritive (*vasa recta*), arii în care diverticulii sunt regăsiţi prin excelenţă (1,9).

TABLOU CLINIC

80% din cazurile de diverticuloză colonică necomplicată sunt asimptomatice, fiind descoperite accidental la irigografie, colonoscopie, laparotomie şi necropsie.

Când există simptomatologie clinică, aceasta este nespecifică, superpozabilă celei întâlnite în colonul iritabil. Cel mai comun simptom este durerea localizată în fosa iliacă stângă, cu o durată ce variază de la câteva ore la câteva zile, de intensitate moderată, ce iradiază dorsal, fiind agravată postprandial şi calmată de emisia de scaun. Uneori pot apare rectoragii nedureroase. În diverticulită durerea devine severă, însoţindu-se de greaţă, vărsături, alternanţă diaree-constipaţie, meteorism abdominal, tenesme, rec+toragii, febră, frisoane (4).

La examenul obiectiv ansa sigmoidiană este contractată şi dureroasă („coardă colică"), restul abdomenului fiind meteorizat, dar fără semne de iritaţie peritoneală. Când inflamaţia afectează seroasa peritoneală se instalează apărarea musculară, rigiditatea peretelui abdominal, pneumoperitoneul. În cazurile de pericolită supurativă se palpează o masă mare, sensibilă în fosa iliacă stângă şi hipogastru, iar la tuşeul rectal se poate percepe o induraţie locală şi ocazional o masă fermă. În peridiverticulita de colon ascendent se palpează o masă dureroasă în fosa iliacă dreaptă (4, 10).

DIAGNOSTIC PARACLINIC

În complicaţiile supurative apare leucocitoza cu neutrofilie.

Radiografia abdominală pe gol permite recunoaşterea unei perforaţii cu peritonită generalizată prin apariţia pneumoperitoneului. Diverticulita apare ca o colecţie gazoasă extracolică sau ca o masă opacă înconjurată de ansele intestinale pline cu aer (4).

Clisma baritată este considerată metoda standard în diagnosticarea diverticulozei colonice. Diverticulii apar ca excluzii globulare opace, fiind mai bine evidenţiaţi după eliminarea bariului din colon.

Semnele radiologice care sugerează diverticulita sunt: lumen îngustat, aspect de „roată dinţată", bariul extraluminal într-un segment ocupat de diverticul, defect de umplere excentric prin edemul mucoasei.

În caz de diverticulită acută sau suspiciune de perforaţie diverticulară este preferată explorarea radiografică cu substanţe de contrast hidrosolubile (Gastrografin ®) (1).

Colonoscopia este indicată în diagnosticul pozitiv al diverticulozei necomplicate, pentru excluderea neoplasmului colonic sau pentru stabilirea etiologiei unei hemoragii digestive inferioare sau unei stenoze colonice. Semnele endoscopice evocatoare pentru boala diverticulară sunt următoarele:

- modificarea motilităţii în segmentele distale colonice;
- angulaţia ascuţită în regiunea rectosigmoidiană;
- îngustarea lumenului colonic;
- saculaţii sigmoidiene.

Colonoscopia este contraindicată în diverticulita acută. În hemoragia diverticulară acută se poate folosi hemostaza colonoscopică cu adrenalină.

Rectoscopia este indispensabilă pentru excluderea originii ano-rectale a unei hemoragii digestive.

Arteriografia selectivă mezenterică şi scintigrafia cu ^{99m}Tc sulf coloidal sau cu hematii marcate cu ^{99m}Tc precizează sediul hemoragiei diverticulare când acesta nu a fost evidenţiat la colonoscopie şi permite diagnosticul diferenţial cu alte cauze frecvente de hemoragie (angiodisplazii) (11).

Ecografia poate vizualiza segmentul de colon afectat, aspectul hipoecogen al îngroşării peretelui sau/şi imaginea caracteristică „în ţintă". Peridiverticulita apare ca un halou hiperecogen, iar diverticulii oferă imagini ecogene focale. Ecografia este utilă şi pentru monitorizarea evoluţiei diverticulitei (12) când se constată revenirea la aspectul normal secundar evacuării spontane a conţinutului diverticular în lumenul intestinal. Ultrasonografia (US) poate evidenţia abcesul diverticular, ceea ce permite şi abordarea terapeutică prin drenaj percutan ecoghidat (13).

Computer tomografia (CT) este cea mai sigură şi eficientă metodă de diagnostic în diverticuloza colonică complicată, constituind investigaţia imagistică de elecţie pentru excluderea cancerului colonic (1). CT apreciază extinderea inflamaţiei şi oferă posibilitatea drenajului percutan nechirurgical al abceselor pericolice.

Cistoscopia este utilă în diagnosticul fistulelor colo-vezicale (4,14).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al diverticulozei colonice se face cu: neoplasmul colonic, colonul iritabil, apendicita acută, rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn, colita ischemică şi alte boli colonice mai rare (tuberculoza, sifilisul, colita de iradiere, actinomicoza şi colagenozele), boli inflamatorii pelviene.

1) Neoplasmul colonic. Ambele boli apar la vârste înaintate, pot coexista şi pot avea localizare preferenţial sigmoidiană, deci diferenţierea acestora nu este facilă. Clismei baritate îi revine rolul esenţial în realizarea diagnosticului diferenţial:

a) aspectul radiologic de „cotor de măr" este evocator pentru cancerul colonic;

b) deformările date de diverticuloză sunt acoperite cu o mucoasă normală, spre deosebire de carcinom unde arhitectura mucoasei este dezorganizată.

În situaţiile radiologice incerte se indică colonoscopia şi dacă nici această investigaţie nu poate preciza diagnosticul, se recurge la CT. În cazul coexistenţei celor două boli diagnosticul se face intraoperator.

2) Colonul iritabil. Diagnosticul diferenţial se stabileşte prin clisma baritată şi/sau colonoscopie.

3) Apendicita acută. Diagnosticul diferenţial al diverticulozei colonice cu apendicita acută se impune în două situaţii : diverticulita cecală solitară şi diverticulita sigmoidiană aderentă în fosa iliacă dreaptă.

La tinerii cu durere în fosa iliacă dreaptă trebuie exclusă mai întâi apendicita acută. Studii recente US şi CT au demonstrat că diverticulita dreaptă poate îmbrăca un tablou clinic asemănător apendicitei acute (1).

4) Rectocolita ulcero-hemoragică se confundă greu cu boala diverticulară, aspectul rectosigmoidoscopic şi radiologic fiind edificator pentru diagnostic.

5) Boala Crohn. În unele cazuri cele două afecţiuni pot coexista, manifestându-se prin durere, tulburări de tranzit, rectoragie, febră. În evoluţia acestor boli apar o serie de complicaţii (abcese, fistule, ocluzie intestinală), făcând adesea dificil diagnosticul diferenţial. Clisma baritată, colonoscopia cu prelevarea de biopsie, examenul histopatologic şi, eventual, CT sunt în măsură să orienteze spre un diagnostic corect.

6) Colita ischemică, colita de iradiere şi colitele infecţioase se manifestă prin simptome asemănătoare diverticulitei. Evoluţia clinică, explorarea radiologică, endoscopică şi de laborator stabilesc diagnosticul.

7) Boli inflamatorii pelviene. Salpingita acută la femeile tinere poate coexista cu boala diverticulară, dar în această afecţiune simptomele intestinale sunt absente (1,4).

COMPLICAŢII

Principalele complicaţii ale diverticulozei colonice sunt : diverticulita acută, hemoragia, ocluzia intestinală, abcesul pericolic, fistula, perforaţia diverticulară. Cel mai frecvent întâlnite în practica medicală sunt diverticulita acută şi hemoragia.

A) Diverticulita acută apare la 20% din bolnavii cu diverticuloză colonică, ca o consecinţă a retenţiei de materii fecale, bacterii în diverticul şi a stazei la nivelul coletului şi pungii diverticulare (10). Germenii frecvent incriminaţi sunt : *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis* (1). Perforaţia diverticulară apare mai frecvent în colonul stâng decât în cel drept, fiind mai des întâlnită la bărbaţi.

Tabloul clinic este dominat de durere în fosa iliacă stângă şi hipogastru, febră, frison, greţuri, vărsături, tulburări de tranzit intestinal, meteorism abdominal, rectoragii. Diverticulita acută la vârstnici poate fi oligosimptomatică, sugerând adesea o afecţiune banală. La bărbaţii tineri formele severe de boală şi recăderile sunt mai frecvent întâlnite.

Examenul obiectiv relevă împăstarea fosei iliace stângi şi semne de iritaţie peritoneală. Tuşeul rectal evidenţiază o masă tumorală în fundul de sac, iar paraclinic apare leucocitoză cu neutrofilie.

În evoluţia diverticulitei pot apare complicaţii severe precum : peritonita acută, sepsisul, fistula şi stenoza colonică.

B) Hemoragia de origine diverticulară reprezintă 24-42% din hemoragiile digestive inferioare ; poate fi ocultă sau manifestă sub formă de rectoragie masivă, bruscă, în 80% dintre cazuri oprindu-se spontan (1). Sângerarea din colonul distal este cu sânge roşu şi proaspăt, iar cea din colonul proximal cu sânge roşu închis. Adesea sângerează un singur diverticul situat preferenţial în colonul drept.

PROGNOSTIC

În diverticuloza necomplicată prognosticul este bun. În cazul apariţiei complicaţiilor prognosticul depinde de tipul acestora, vârstă, bolile asociate şi de precocitatea diagnosticului şi instituirii tratamentului adecvat.

TRATAMENT

Boala diverticulară necomplicată nu necesită tratament specific, ci numai măsuri de prevenire a complicaţiilor.

Măsuri dietetice. Se recomandă o dietă bogată în fibre vegetale, în special celuloză, hemiceluloză şi pectine din cereale şi fructe. Rezultate favorabile au fost obţinute după utilizarea tărâţelor de grâu în doze de 10-25 g/zi asociate cu carne, supe şi sucuri de fructe. Efecte asemănătoare au legumele, salatele şi fructele (banane, mere).

Tratament medicamentos. Se folosesc laxative coloide hidrofile : Psyllium agas, metilceluloza (Ispagula), Normacol, Metamucil, Forlax care sunt bine tolerate. Laxativele osmotice (fosfatul şi sulfatul de sodiu, sulfatul şi hidroxidul de magneziu) hidratează bolul fecal şi ameliorează durerea.

Antispasticele de tipul Mebeverinei (Spasmomen) acţionează ca relaxante selective ale muşchilor netezi ; se administrează 1cp x 3 ori/zi înaintea meselor.

Modulatoarele de motilitate (Debridat) sunt utile în manifestările clinice ale colonului iritabil.

Antibioterapia este contraindicată în boala diverticulară necomplicată. În diverticulita acută antibioticele de elecţie folosite sunt : Gentamicina 3-5 mg/kgc/zi, Clindamicin 1,2-2,7 g/zi, administrate parenteral la 8 ore interval şi Metronidazol 10 mg/kgc/zi. Durata tratamentului este de 7-10 zile.

Tratamentul chirurgical se indică în următoarele situaţii : diverticulita recurentă, masa abdominală palpabilă persistentă, abces pericolic, fistule interne sau externe, ocluzie, hemoragie recurentă, suspiciune de carcinom, diverticulita severă şi progresia rapidă a bolii diverticulare (10,11).

CONCLUZII

Diverticuloza este cea mai frecventă afecţiune organică a intestinului gros, cu localizare predominantă la nivelul colonului sigmoid şi descendent.

Considerată o maladie a secolului XX, această anomalie este mai frecvent întâlnită în Europa Occidentală şi SUA, prevalenţa acesteia crescând progresiv cu vârsta.

La apariţia bolii contribuie dieta scăzută în fibre vegetale, vârsta şi presiunea intraluminală ridicată.

În 80% din cazuri afecţiunea este asimptomatică ; restul pacienţilor prezintă cel mai adesea dureri în fosa iliacă stângă, rectoragii.

Investigaţiile imagistice de elecţie în stabilirea diagnosticului de diverticuloză colonică sunt clisma baritată şi colonoscopia.

Boala diverticulară necomplicată nu necesită un tratament specific, ci numai măsuri de prevenire a complicaţiilor : indicaţii igieno-dietetice, agenţi farmacologici ; terapia chirurgicală se recomandă în cazurile pacienţilor sub 40 ani cu risc înalt de recurenţă la tratamentul conservator al diverticulitei acute, precum şi în complicaţiile majore amintite.

BIBLIOGRAFIE

1. Grigorescu M. Diverticulii colonici. În : *Tratat de Gastroenterologie*. vol 2. Bucureşti : Ed. Medicală Naţională, 2001, 78-90.
2. Murray CD, Emmanuel AV. Medical management of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002 ; 16 (4) : 611-620.
3. Stollman NH, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 1999 ; 29 (3) : 241-252.
4. Călin I, Oproiu A. Diverticuloza colonică. În : Gherasim L eds. *Medicină internă – Bolile digestive, hepatice şi pancreatice*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1999 : 568-583.
5. Mimura T, Emmanuel A, Kamm MA. Pathophysiology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002 ; 16 (4) : 563-576.

6. Simpson J, Scholefield JH, Spiller RC. Pathogenesis of colonic diverticula. *Br J Surg* 2002 ; 89 (5) : 546-554.
7. Jun S, Stollman N. Epidemiology of diverticular disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002 ; 16 (4) : 529-542.
8. Buligescu L. Diverticuloza colonică. În : *Tratat de Hepatogastroenterologie*. vol I. Bucureşti : Ed. Medicală Amaltea, 1997, 437-441.
9. Ludeman L, Warren BF, Shepherd NA. The pathology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002 ; 16 (4) : 543-562.
10. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. Acute diverticulitis. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1521-1526.
11. Boulos PB. Complicated diverticulosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002 ; 16 (4) : 649-662.
12. Badea R, Dumitraşcu DL. Tubul digestiv. În : Badea IR, Dudea SM, Mircea PA, Stamatian F eds. *Tratat de ultrasonografie clinică*. vol I. Bucureşti : Ed. Medicală, 2000, 274-357.
13. Zielke A, Hasse C, Nies C et al. Prospective evaluation of ultrasonography in acute colonic diverticulitis. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 385-388.
14. Halligan S, Saunders B. Imaging diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002 ; 16 (4) : 595-610.

NOUTĂŢI

CREŞTEREA STATURALĂ A COPIILOR CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ

În prezent nu este pe deplin definit care este nivelul optim al parathormonului (PTH) la copiii cu insuficienţă renală cronică (IRC). Un grup de cercetători de la Department of Nephro-Urology, Institute of Child Health şi Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics din Londra au încercat să identifice velocitatea creşterii la copiii cu IRC şi la care PTH are valori normale. Au analizat retrospectiv datele la un lot de 99 copii (77 băieţi) a căror rată de filtrare glomerulară (GRF) era < 41mL/min/1,73m^2 şi au avut o urmărire la 3 luni pentru cel puţin 2 ani. Vârsta la intrarea în studiu a fost între 0,5 – 6 ani şi colectarea datelor a continuat până la vârsta de 10 ani sau până la începerea tratamentului cu hormon de creştere sau a terapiei de supleere renală. GRF medie a fost de 22 mL/min/1,73m^2 . După perioada de urmărire, nivelurile de calciu şi fosfor serice au fost aproximativ egale cu mediana valorilor normale corespunzătoare. Nivelul seric al PTH a fost la limita superioară a normalului. Scorul deviaţie standard a taliei (Height standard deviation score-Ht SDS) la intrarea în studiu a fost de -1,73. Pe perioada studiului, modificările medii ale HtSDS au fost de +0,3, semnificativ mai mari decât în populaţia generală, unde nu se aşteaptă modificări (P=0,004). Doza medie de carbonat de calciu a fost de 150 mg/kg/zi şi cea de 1-OH calcidol a fost de 0,015mg/kg/zi. Rata de creştere a fost independentă de toţi parametrii incluzând vârsta, nivelul PTH, folosirea nutriţiei enterale şi prescrierea de 1-OH calcidol. Rezultatele arată că o accelerare a creşterii tinzând spre valori normale ale taliei se poate înregistra la copiii cu IRC dacă terapia medicală reuşeşte să menţină PTH la valori normale (Waller S, Ledermann S, Trompeter R, Van't Hoff W, Ridout D, Rees L. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Ped Nephrol* 2003 ; 12 : 1236-1241).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

NIVELELE LIMFATICE ALE CAPULUI ŞI GÂTULUI ASPECTE ANATOMOCLINICE ÎN RADIOTERAPIA CONFORMAŢIONALĂ

D. Iancu[1], Roxana Iancu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Catedra de Anatomie
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Fiziopatologie

NODAL LEVELS - ANATOMO-CLINICAL CORRELATIONS (Abstract) : The application of 3-D computer radiotherapy (CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer requires a standardization of the procedures for the delineation of the target volumes. Over the past few years, some proposals emerged from the literature for the delineation of the neck node levels. Detailed examination of these proposals however revealed some important discrepancies. The objective of the present article is to present the consensus guidelines for the delineation of the node levels in the node-negative neck. **Key words** : RADIOTHERAPY, HEAD AND NECK, NODE LEVELS

Introducerea radioterapiei conformaţionale necesită un control mai bun al izodozelor cât şi al selecţiei şi distribuţiei volumului tumoral. Această nouă metodă terapeutică este aplicabilă în managementul neoplaziilor capului şi gâtului în care, până de curând, se efectua iradierea profilactică a tuturor lanţurilor nodale limfatice. Metodele de iradiere tridimensională au impus o abordare selectivă a tratamentului neoplaziilor capului şi gâtului în scopul reducerii dozei recepţionate de organele critice (laringele, parotida etc.) fără a face rabat la contolul locoregional (1).

Cancerele bazei craniului şi sferei O.R.L. prezintă un model previzibil de invazie nodală limfatică care a impus conceptul "raţional" de tratament (2,3,4). Aplicarea acestui concept necesită standardizarea terminologiei şi procedurilor de disecţie şi iradiere. În 1991 Comitetul Oncologic Al Academiei Americane de O.R.L., bazându-se pe reperele anatomice vizibile a delimitat cele 6 nivele nodale limfatice, confirmate ulterior prin CT şi RMN (5,6,7).

Nivelele ganglionare limfatice cervicale :

Nivelul I : cuprinde triunghiurile submental şi submandibular delimitate de burta posterioară a muşchiului digastric, osul hioid inferior şi corpul mandibulei superior.

Nivelul II : conţine nodulii limfatici jugulari superiori şi se întinde de la osul hioid inferior până la baza craniului.

Nivelul III : conţine nodulii limfatici jugulari mijlocii şi este delimitat de osul hioid superior şi membrana cricotiroidiană inferior.

Nivelul IV : conţine ganglionii limfatici jugulari inferiori cuprinşi între membrana cricotiroidiană superior şi claviculă inferior.

Nivelul V : cuprinde triunghiul posterior mărginit în partea anterioară de marginea posterioară a muşchiului sternocleidomastoidian, posterior de marginea ante-

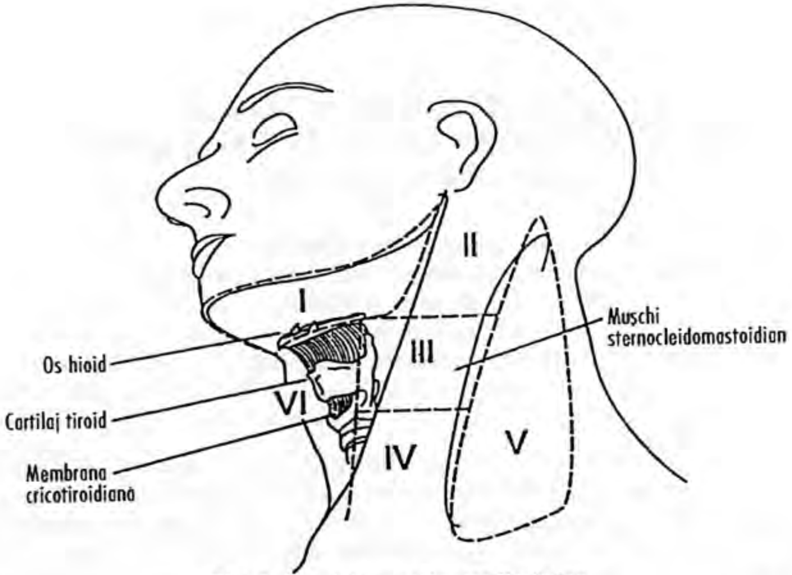


Fig. 1. Nivelele ganglionare limfatice

rioară a trapezului şi de claviculă inferior. Poate fi divizat în subnivelele superior, mijlociu şi inferior corespunzătoare nivelelor II, III şi IV.

Nivelul VI : conţine ganglinii limfatici ai compartimentului anterior de la osul hioid superior până la incizura suprasternală inferior, marginea laterală fiind reprezentată de marginea internă a fasciei carotide.

Nivelul VII : cuprinde nodulii limfatici de la incizura suprasternală până în mediastinul superior.

În ultimii ani, odată cu progresul reprezentat de radioterapia conformaţională, o serie de autori au evocat posibilitatea unui tratatmemt "selectiv" atât in sensul disecţiei cât şi al iradierii, în situaţii clinice foarte bine documentate (1,3,4). Apariţia mai multor clasificări a impus o restandardizare cunoscută sub numele de "Consensul Rotterdam", de delimitare a reţelei limfatice a capului şi gâtului. Aceste criterii încearcă să transleze pe secţiuni CT exacte nivelele ganglionare definite anterior, utilizând aceleaşi repere dar cu unele adaptări de fineţe. (de exemplu criteriile Robbins utilizau ca limită superioară a nivelului II baza craniului în timp ce chirurgii se serveau ca punct de reper al aceleiaşi zone de inserţia pe mastoidă a burţii posterioare a digastricului (8). Criteriile Rotterdam vor defini drept limita superioară a nivelului II marginea inferioară a corpului atlasului care este uşor identificabilă pe CT-simulator).

Nivelul Ia conţine ganglionii limfatici submentonieri situaţi într-o regiune triunghiulara delimitată :

- anterior de muşchiul platysma şi menton
- posterior de corpul hioidului
- cranial de muşchiul geniohioidian sau planul tangent la marginea bazilară a mandibulei
- caudal de osul hioid
- lateral de marginea medială a burţii anterioare a digastricului
- limita medială este virtuală regiunea continuându-se cu cea controlaterală.

Aici drenează pielea bărbiei, buza inferioară, vârful limbii, planşeul bucal anterior şi marginea alveolară a mandibulei (9).

Nivelul Ib conţine nodulii submandibulari fiind localizat între pântecele anterior şi posterior ale digastricului, muşchiul stilohioidian şi corpul mandibulei :

- anterior muşchiul platysma si mentonul
- posterior marginea posterioară a glandei submandibulare
- medial marginea laterală a burţii anterioare a digastricului
- lateral marginea bazilară a mandibulei, platysma şi piele
- cranial muşchiul milohioidian şi marginea superioară a glandei submandibulare
- caudal planul care trece prin partea centrală a hioidului.

La acest nivel drenează nodulii submentonieri, cavitatea nazală inferioară, palatul dur, palatul moale, rebordurile alveolare maxilare şi mandibulare, obrajii, buza superioară şi partea anterioară a limbii (9,10). Aceşti ganglioni sunt supuşi riscului metastazării în neoplasmele cavităţii orale, cavităţii nazale anterioare, ţesuturilor moi ale feţei şi glandelor submandibulare.

Nivelul II drenează ganglionii jugulari superiori situaţi în jurul 1/3 superioare a venei jugulare interne şi nervului spinal accesor superior:

- anterior marginea posterioară a glandei submandibulare, limita anterioară a arterei carotide şi burta posterioară a digastricului
- posterior marginea posterioară a sternocleidomastoidianului
- lateral marginea medială a sternocleidomastoidianului
- medial marginea medială a arterei carotide şi muşchii paraspinali
- marginea caudală a procesului lateral al atlasului
- caudal corpul hioidului.

În cazul tumorilor retrofaringine primare limita cranială trebuie să includă şi fosa jugulară.

La acest nivel ajunge limfa de la nivelul feţei, glandelor parotide, ganglionilor submandibulari, submentali şi retrofaringieni ca şi de la nivelul cavităţii nazale, faringelui, laringelui, meatului acustic extern şi urechii medii (9,10).

Nivelul IIa este supus riscului metastazării în neoplasmele cavităţii nazale, orale, întregului faringe şi glandelor salivare mari, în timp ce nivelul IIb este asociat cu tumorile primare ale oro şi nazofaringelui.

Nivelul III conţine nodulii limfatici jugulari medii situaţi de-a lungul 1/3 medii a venei jugulare interne. Este limitat :

- cranial marginea caudală a corpului hioidului
- caudal marginea caudală a cartilajului cricoid
- anterior marginea posterolaterală a muşchiului sternohioidian şi marginea anterioară a sternocleidomastoidianului
- posterior marginea posterioară a sternocleidomastoidianului
- lateral marginea a sternocleidomastoidianului
- medial artera carotidă internă şi muşchiul scalen

Nivelul III conţine un număr variabil de ganglioni limfatici şi primeşte limfa de la nivelele II şi V ca şi de la baza limbii, tonsile, laringe, hipofaringe şi tiroidă (9). Ei sunt susceptibili metastazării în neoplasmele cavităţii orale, faringelui şi laringelui.

Nivelul IV include ganglionii jugulari inferiori situaţi în jurul 1/3 inferioare a venei jugulare interne (7,8). Limite :

- cranial marginea caudală a cartilajului cricoid
- caudal 2 cm superior articulaţiei sternoclaviculare
- anterior marginea posterolaterală a muşchiului sternohioidian şi marginea anterioară a sternocleidomastoidianului
- posterior marginea posterioară a sternocleidomastoidianului
- lateral marginea a sternocleidomastoidianului
- medial marginea medială a arterei carotide interne şi muşchiul scalen

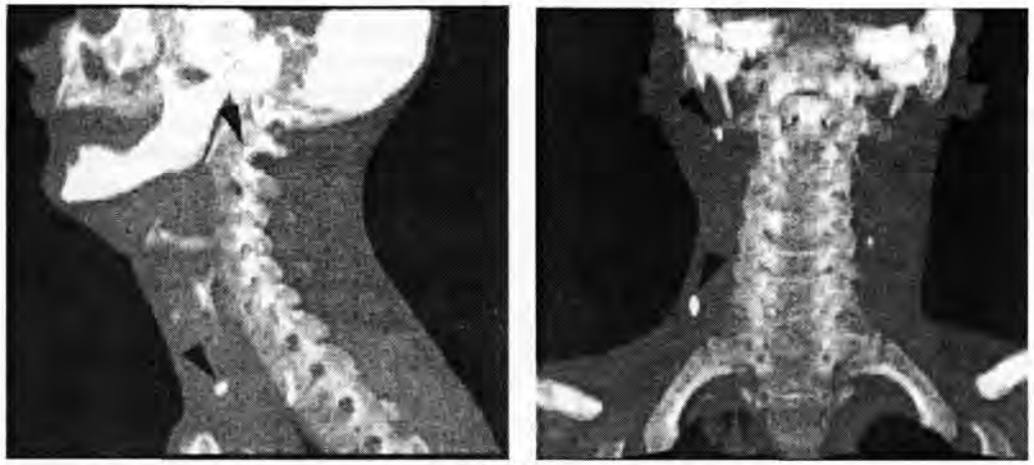


Fig. 2.

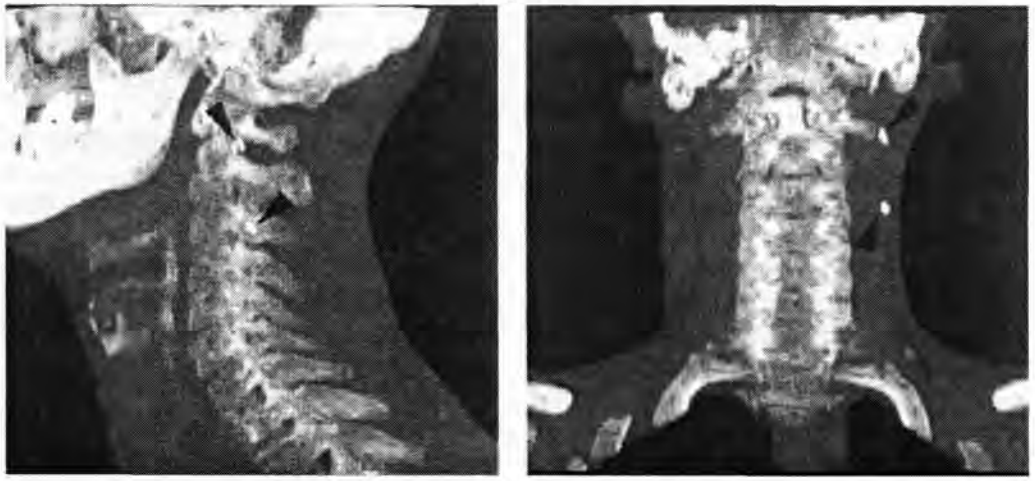


Fig. 3.

La acest nivel ajunge limfa de la nivelele III şi V ca şi de la nivel retrofaringian, pretraheal şi laringian recurent (9). Ei pot fi metastazaţi în cazul tumorilor de hipofaringe, laringe şi esofag cervical.

Nivelul V include ganglionii triunghiului cervical posterior situaţi de-a lungul nervului spinal accesor inferior şi a vaselor crevicale transverse. Porţiunea sa superioară conţine nodulii occipitali superficiali şi, inconstant, nodulii subfasciali, situaţi în apropierea inserţiei occipitale a sternocleidomastoidianului, ce colectează limfaticele de la nivelul scalpului occipital, regiunea nucală şi retroauriculară (6,7,10). Aceştia nu sunt invadaţi decât în carcinoamele scuamoase ale pielii capului. Limitele acestui nivel sunt :

- lateral muşchiul platysma şi pielea
- medial muşchii splenius capitis, ridicătorul scapulei şi scalenul posterior
- anterior marginea posterioară a sternocleidomastoidianului
- posterior marginea anterolaterală a trapezului

Aici drenează ganglionii regiunii retroauriculare şi occipitale, pielea laterală şi posterioară a gâtului, a umărului, rino şi orofaringele (baza limbii şi tonsilele) (9, 10). Ei pot fi invadaţi în neoplasme rino şi orofaringine, laringe subglotic, vârful sinusului piriform, esofag cervical şi glandă tiroidă.

Nivelul VI include ganglionii pre- şi paratraheali, ganglionii precricoidieni (Delfian) şi peritiroidieni situaţi de-a lungul nervului laringeu recurent (9,10). Limite :

- superior marginea superioară a corpului cartilajului tiroid
- inferior marginea superioară a manubriului sternal
- anterior muşchiul platysma şi pielea
- posterior limita dintre trahee şi esofag
- lateral marginea medială a glandei tiroide, pielea şi marginea anteromedială a sternocleidomastoidianului

Nivelul VI primeşte eferenţe limfatice de la nivelul tiroidei, laringelui glotic şi subglotic, hipofaringelui şi esofagului cervical. Pot fi invadaţi în tumorile tiroidiene, laringiene glotice şi infraglotice, vârful sinusului piriform şi esofagul cervical.

Ganglionii retrofaringieni sunt situaţi la nivelul spaţiului retrofaringian şi se extind de la baza craniului până la corpul hioidului. Anterior sunt limitaţi de muşchii constrictori ai faringelui iar posterior de fascia prevertebrală (6,9,10). Ei sunt afectaţi în tumorile primare ale rinofaringelui, pereţilor faringieni şi palatului moale.

Nivelele astfel delimitate sunt utile deoarece ele corespund CTV (Clinical Target Volumes) şi nu includ marginile de siguranţă care ţin cont de mişcările organelor şi/sau modificarile de poziţionare PTV (Planning Target Volume).

Aceste nivele sunt utilizate doar în cazul radioterapiei conformaţionale, nefiind încă stabilită posibilitatea extrapolarii lor chirurgicale.

Pentru ganglionii pozitivi un important factor îl reprezintă posibilitatea ruperii capsulei şi extensiei extracapsulare. Acest risc este proporţional cu mărimea ganglionilor (20-40% pentru cei sub 1 cm diametru şi peste 75% pentru ganglionii de peste 3 cm diametru).

În concluzie radioterapia conformaţională în neoplasmele capului şi gâtului necesită o selecţie atentă a cazurilor şi o delimitare precisă a nivelelor ţintă pentru un tratament de suces. Implementarea în practică a acestor recomandări va contribui probabil la standardizarea metodelor terapeutice şi va uşura trialurile clinice multicentrice ca şi studiile retrospective.

BIBLIOGRAFIE

1. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 312-321.
2. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 (5) : 1174-1184.
3. Clayman GL, Frank DK. Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1998 ; 124 : 348-352.
4. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000 ; 56 (2) : 135-150.
5. Levendang P, Braaksma M, Coche E et al. Rotterdam and Brussels CT-based neck nodal delineation compared to the surgical levels as defined by the American Academy of Otorynolaryngology – Head and Neck Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; in press.

6. Nowak PJ, Wijers OB, Lagerwaard FJ, Levendang P. A three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 33-39.
7. Robbins KT. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999 ; 125 : 385-387.
8. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update : revissions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002 ; 128 (7) : 751-758.
9. Rouviere H. *Anatomie humaine descriptive et topogrephique*, 6^{eme} ed. Paris : Massonet Cie, 1948, 226-230.
10. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent based nodal classification. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999 ; 125 : 389-396.

VIAŢA ŞTIINŢIFICĂ STUDENŢEASCĂ

LUNA DECEMBRIE 2003

- Participare la Congresul de Medicină de la Cluj, Medicalis 2003, 2-5 decembrie 2003. S-au remarcat urmatoarele lucrări : Efecte ale administrării de analogi ai PGF2 alfa asupra glandei suprarenale la şobolan" (premiul special, secţiunea preclinic), Ioana Otilia Asiminoaei, Mihaela Elena Asiminoaei, Călina Anuţoiu ; Efectul antioxidant al melatoninei în condiţii de stres (premiul special, secţiunea preclinic), Ioana Otilia Asiminoaei, Călina Anuţoiu, Mihaela Elena Asiminoaei.
- Programul de educaţie medicală "Antifumat", cu scopul prevenirii si informării elevilor asupra consecinţelor nefaste ale tutunului, 5 decembrie 2003.
- Congresul naţional al FASMR (Federaţia Asociaţiilor Studenţeşti Medicale din România), Stâna de Vale (Bihor), 11-13 decembrie 2003.
- Masa rotunda studenţească "Patologia Pericardului" Clinica I Medicală, 15 decembrie 2003. Moderator : Irina Constantinescu. Participanţi : Luiza Cotruta, Larisa Frenţoaie, Ştefana Rusu, Raluca Stoica, Mihaela Musca, Radu Moisei, Cătălin Ilie Huţănaşu

LUNA IANUARIE 2004

Program realizat de SCOME (The Standing Committee on Medical Education) în colaborare cu Societatea Studenţilor Medicinişti (SSM) privind "Optimizarea sistemului de predare şi a modalităţilor de examinare a studenţilor". Coordonator : Anca Pantalon

LUNA MARTIE 2004

- Desfăşurarea Programului TRANSMED în perioada 15-21 martie, prin care studenţi din diferite centre medicale naţionale au ocazia sa studieze la Iasi timp de o saptămână şi reciproc (schimburi bilaterale cu Facultăţile de Medicină din Cluj şi Tg-Mureş).
- Seria de conferinţe "Studentul medicinist între facultate şi spital" (20 martie), deschisă de prelegerea "Etica şi metodologia cercetării ştiinţifice medicale", la care au participat studenţi alături de cadre didactice ale Facultăţii.
- Programul educaţional "Prevenirea cancerului de col uterin", campanie de informare a liceenilor despre cancerul de col uterin şi diagnosticul precoce al acestuia realizată de Societatea Studenţilor Medicinişti (SSM) şi de Secţia Studenţi a Societăţii de Medici şi Naturalişti (SSSMN), în perioada 22-26 martie.

stud. V. Constantinescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

BONE MATRIX INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR (IGF)-I, IGF-II AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF)-β1 LEVELS IN MEN AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS: LACK OF ASSOCIATION WITH CIRCULATING GROWTH FACTORS AND BONE MINERAL DENSITY

Carmen Georgescu[1], T. Seck[2], Ingo Diel[3], H. Minne[4], Ileana Duncea[1], J. Pfeilschifter[5]
University of Medicine and PharmacyCluj-Napoca
1 Department of Endocrinology
University of Heidelberg
2 Department of Internal Medicine I
3 Department of Gynecology
4 Klinik "Der Fürstenhof" Bad Pyrmont
University of Bochum
5 Department of Medicine BG-Kliniken Bergmannsheil

BONE MATRIX INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR (IGF)-I, IGF-II AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF)-β1 LEVELS IN MEN AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS : LACK OF ASSOCIATION WITH CIRCULATING GROWTH FACTORS AND BONE MINERAL DENSITY (Abstract) : Previous clinical studies have suggested a positive correlation between serum insulin-like growth factor components and bone mass in both men and women with or without osteoporosis. The aim of the present study was to analyze the relationship between the skeletal levels of insulin-like growth factors and transforming growth factor-b1 and bone mineral density in a group of men and postmenopausal women in whom osteoporosis was diagnosed previously. Bone matrix extraction was achieved by passive dialysis against tetrasodium EDTA-guanidine-HCL. IGF's were quantified by radioimmunoassay. TGF-b1 was assessed by a specific enzyme-linked immunoassay. No correlation between BMD and the concentration of IGF-I, IGF-II and TGF-b1 in bone matrix was detected in either men or postmenopausal women with osteoporosis. In addition, circulating growth factors levels failed to be associated with the concentration of IGF-I, IGF-II and TGF-b1 in the skeleton. Thus, our study provides no evidence for a major role of bone matrix IGF's or TGF-b1 as determinants of bone mass in men or postmenopausal women with osteoporosis.

Key words : GROWTH FACTORS, EXTRACELLULAR MATRIX, OSTEOPOROSIS, BONE BIOPSY, BONE MINERAL DENSITY

Both insulin-like growth factors (IGFs) and transforming growth factor-b1 (TGF-b1) have been quantified in the blood stream but also are synthesized at the tissue level, including human bone tissue. Previous studies provide evidence that these factors may regulate the activity of bone cells (1) ; however, their contribution to loss of bone mass in subjects with osteoporosis remains unclear.

In girls, the concentration of IGF-I in serum appears to be positively related to the bone mineral density (BMD) and the bone mineral content (BMC) (2). In adults, studies analyzing the relationship between serum IGF components and bone mineral density gave conflicting results, with a positive correlation of circulating IGF-I with

BMD exclusively in men (3) or women (4,5,6), respectively, or neither in men nor in women (7). However, the association of skeletal IGF levels with BMD in subjects with previously diagnosed osteoporosis has not been examined yet.

We here have quantitated the concentration of IGF-I, IGF-II and TGF-β1 in the cancellous bone matrix from men and postmenopausal women with primary osteoporosis and we have analyzed the relationship between lumbar spine and hip BMD and the skeletal concentration of IGF-I, IGF-II and TGF-β1.

SUBJECTS AND METHODS

Bone biopsies were performed in 156 patients (76 men aged 51.9 ± 0.9 years and 80 postmenopausal women aged 62.5 ± 1.0 years) with osteoporosis at the Department of Endocrinology of the University of Heidelberg and the Clinic of Metabolic Diseases, Bad Pyrmont, Germany. Osteoporosis was considered as a bone mineral density T score at the lumbar spine (L_2-L_4) and/or the hip below -2.5 SD. Clinical exclusion criteria were : corticosteroid therapy or anticonvulsant therapy for more than 3 month in the past three years, overt hyperthyroidism, lactose intolerance, previously diagnosed renal failure, plasmocytoma or malabsorption.

Bone mineral density was assessed by dual-X-ray absorptiometry. Cross-calibration between instruments was performed using the European Spine Phantom (8).

Bone matrix extraction was performed as described previously. Briefly, cancellous bone fragments were washed repeatedly in cold distilled water until the washes were free of blood and then defatted in diisopropylether. The defatted bone samples were ground for 10 minutes into small particles (40-60 mm) in a liquid nitrogen-cooled freezer mill (Raetsch, Haan, Germany), using a wolfram-carbide ball. The yield of mineralized bone powder was then washed-out with cold distilled water, centrifuged and lyophilized overnight.

Duplicate bone matrix extractions were performed for each bone sample and the results from the two measurements were then averaged. Fifteen mg lyophilized bone powder was placed in a microcentrifuge tube (Twist-Lock, Eppendorf, Hamburg, Germany) and 1.7 ml extraction solution was added. Spectrapor 3-dialysis tubing (3.5-kD cutoff, Spectrum Medical Industries, Houston, Texas) was placed over the tube opening and secured by a melted-out tube cap. The tubes were inverted and firmly fixed upside down in a circular styropor rack floating on top of the extraction solution (2500 ml for 60 tubes). Extraction was achieved by passive dialysis against 0.05 mol/L tetrasodium EDTA (Serva, Heidelberg, Germany), 4 mol/L guanidine-HCL (Sigma, Deisenhofen, Germany), 30 mmol/L Tris (Merck, Darmstadt, Germany) and 1 mg/mL bovine serum albumine (Sigma ; radioimmunoassay grade) at pH 7.4. The following protease inhibitors were added to the extraction solution : 5 mmol/L benzamidine-HCL, 1 mmol/L phenylmethylsulfonyl fluoride and 0.1 mol/L e-aminocaproic acid (Sigma). Dialysis was carried out at 4°C under constant stirring for 24 h. Subsequently, the samples were redialyzed against 10 mmol/L acetic acid (pH 2.8) for 72 h. The dialysis medium was replaced every 24 h. The supernatant extracts were stored at -80°C until assay for growth factors concentration. Intra- and inter-extraction coefficients of variance were less than 9% and 15%, respectively, for all growth factors.

Normalized growth factors concentration was calculated per milligram mineralized bone or per milligram dry weight of the nonextractable bone matrix, which appropriately reflects the amount of collagenous bone matrix. Therefore, the residual bone matrix after extraction was twice re-

suspended in distilled water, centrifuged at 10000´g for 2 min, lyophilized and weighted. Normalized indices for IGF-I and IGF-II were highly correlated (p<0.001).

In a subset of 102 patients (56 men and 46 women) serum samples were available. Until analysis serum was frozen at -80%C.

Insulin-like growth factor-I was quantified in bone matrix extracts, using IGF-I (Mediagnost, Tübingen, Germany) and recombinant human IGF-I (GroPeP, Adelaide, Australia) as a tracer and standard. IGF-binding protein artifacts were avoided by initial dissociation of IGF from the binding proteins present using an acidic buffer. Inducing binding protein saturation through the addition of excess IGF-II (Mediagnost) then blocked reassociation. The sensitivity of the IGF-I RIA was 0.002 ng/tube (0.02 ng/ml). Assay conditions for IGF-II were similar to those described for IGF-I, except that IGF-I excess was used to avoid artifacts induced by IGFBPs. The IGF-II assay had an inter-assay precision of 6.5%.

Immunoreactive TGF-ß1 in bone matrix extracts and serum was determined by specific enzyme-linked immunoassay (Genzyme, Cambridge, MA, U.S.A.), using a direct-labeled HRP-conjugated polyclonal antibody to TGFß-1 and natural human TGFß-1 as a standard. Activation of TGFß-1 prior to its measurement was performed by acidification. Serum and extraction samples were diluted by a factor of 50 and 4, respectively. We have validated the assay by showing good parallelism of the dilution curves of bone extracts and TGFß-1 standard curves. The assay sensitivity was 0.05 ng/ml. The inter-assay variance of measurements for TGF-ß1 was 7.5%.

Results were expressed as mean ± SEM. *P* values below 0.05 were considered statistically significant.

STATISTICAL ANALYSIS

Results were expressed as mean ± SEM. Data were analyzed using the Statistical Analysis System software program (SAS Institute, Cary, NC, USA). Pearson's simple and partial correlation coefficients were used to describe the associations between two continuous variables. P values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

As shown previously, bone matrix IGF-I levels were highly correlated to the concentration of IGF-II in bone matrix in both men and women with primary osteoporosis. In contrast, no association between the concentration of IGFs and TGF-b1 in the skeleton was noted in either men or women (data not shown). As expected, serum IGFBP-3 was positively associated to serum IGF-I and IGF-II, respectively, in both men (with IGF-I : r = +0.38, p = 0.003, n = 56, with IGF-II : r = +0.30, p = 0.02, n = 52) and women (with IGF-I : r = +0.50, p = 0.0004, n = 46, with IGF-II : r = +0.28, p = 0.06, n = 43). Accordingly, serum IGF-I and IGF-II positively correlated when all patients were considered (r = +0.44, p = 0.007, n = 100) and in men (r = +0.29, p = 0.02, n = 56). In postmenopausal women, a tendency towards a positive correlation between serum IGF-I and IGF-II levels was seen (r = +0.19, p = 0.20 n = 44). Serum levels of IGF-I and TGF-b1 were weakly associated in men (r = +0.27, p = 0.04, n = 54) ; however, this association was partially accounted for by serum IGFBP-3 and was lost after adjustment of data for IGFBP-3 (after adjustment for IGFBP-3 : r = +0.22, p = 0.11).

To establish if serum levels of growth factors might be representative for the skeletal concentrations, we further analyzed the relationship between the concentrations of IGF-I, IGF-II and TGF-b1 in bone matrix and in serum. In our group of patients with osteoporosis we observed no association between the serum and the skeletal concentrations of the growth factors in either men or in women (table I).

A decline in lumbar spine and hip BMD with age was present in both genders: men: L_2-L_4: r = -0.24, p = 0.04, n = 64, femoral neck: r = -0.37, p = 0.003, n = 59, Ward's triangle: r = -0.53, p = 0.0001, n = 59; women: L_2-L_4: r = -0.22, p = 0.06, n = 65, femoral neck: r = -0.51, p = 0.0001, n = 57, Ward's triangle: r = -0.41, p = 0.0001, n = 57). The association of bone matrix growth factors with BMD at the lumbar spine and hip was examined in men and postmenopausal women (n=80) with osteoporosis. In men, bone matrix IGF-I or TGF-b1 failed to be associated with lumbar spine or hip density (Table II). This lack of association persisted even after adjustment for the specific therapy for osteoporosis used (table II) or if men without therapy (n = 37) were analyzed separately (data not shown). A weak inverse association was noticed, in men, between the concentration of IGF-II in bone matrix and lumbar spine BMD (Table II). In women, we observed no significant association of lumbar spine or hip BMD with bone matrix IGF-II or TGF-b1 levels (Table II) except for a weak inverse correlation of skeletal IGF-I levels with BMD at Ward's triangle was observed in age-adjusted analyses. No differences between the concentration of growth factors in bone matrix of patients with or without vertebral fractures were noticed, neither in men nor in women (data not shown).

TABLE I

Correlation between skeletal and serum concentration of IGF-I, IGF-II and TGF-b1 in 156 patients with primary osteoporosis

	IGF-I serum (ng/mg bone)			IGF-II serum (ng/mg bone)			TGF-β1 serum (ng/mg bone)		
	All	Men	Women	All	Men	Women	All	Men	Women
IGF-I matrix (ng/mg bone)	-0.08	-0.18	-0.09	-0.06	-0.13	-0.07	+0.25 [b]	+0.20	+0.23
IGF-II matrix (ng/mg bone)	-0.01	-0.11	+0.04	+0.16	+0.16	-0.12	+0.01	- 0.02	+0.04
TGF-β1 matrix (ng/mg bone)	+0.02	- 0.05	+0.07	+0.01	+0.03	+0.14	+0.14	+0.14	+0.11

[b] $p<0.01$

TABLE II

Relationship between lumbar spine and hip bone mineral density (BMD) and bone matrix IGF-I, IGF-II and TGF-b in postmenopausal women and men with primary osteoporosis

	IGF-I matrix		IGF-II matrix		TGF-β1 matrix	
N	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	60	**73**	**55**	**72**	**60**	**74**
Lumbar spine BMD (g/cm²)	-0.11	-0.11	-0.28 [a]	0.04		-0.07
/age	-0.10	-0.16	-0.25	0.03	0.19	-0.04
/therapy	-0.09	-0.13	-0.30 [a]	0.03	0.13	-0.08
/all	-0.09	-0.19	-0.29 [a]	0.02	0.13	-0.05
N	**54**	**72**	**52**	**69**	**55**	**73**
Femoral neck BMD (g/cm²)	-0.10	0.03	-0.08	-0.04	0.08	-0.03
/age	-0.11	-0.17	-0.03	-0.09	0.02	0.05
/therapy	-0.10	0.05	-0.09	-0.09	0.04	-0.03
/all	-0.12	-0.18	-0.05	-0.14	0.007	0.04
Ward's triangle BMD (g/cm²)	0.03	0.09	-0.20	-0.08	0.21	-0.28 [b]
/age	0.02	-0.25 [a]	0.13	-0.19	0.13	-0.21
/therapy	0.06	0.10	-0.25	-0.08	0.20	-0.24 [a]
/all	0.03	-0.29 [b]	-0.20	-0.19	0.15	-0.16

Number of samples that were available for analysis for lumbar spine and hip, respectively, in men: 60, 54 (IGF-I), 55, 52 (IGF-II), 60, 55 (TGF-β1) and in women: 73, 72 (IGF-I), 72, 69 (IGF-II) and 60, 55 (TGF-β1). [a] $p<0.05$, [b] $p=0.04$

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The association between skeletal IGF levels and BMD in subjects diagnosed previously with osteoporosis has not been studied until know. Even after adjustment for major co-variables as life-style factors or specific drug treatment, our results provide no evidence for a positive correlation between bone matrix IGF concentrations and BMD, neither in men nor in women. Moreover, a weak significant negative correlation between IGF-I and BMD at the Ward's triangle was detected in postmenopausal women with osteoporosis. In addition, the BMD at the lumbar spine and femoral neck tended to be inversely associated with bone matrix IGF-I levels in women, although the relationship did not reach significance (Table II).

We can only speculate about these results. It might be possible that osteoporotic postmenopausal women with a lower BMD may represent those with the highest rates of bone turnover. Since it has been shown previously that skeletal IGF-I is related to bone turnover (5,9), this might explain our findings. The coupling between TGF-b1 and bone turnover may account for the inverse relationship between bone matrix TGF-b1 and Ward's triangle BMD or the highly significant correlation between the bone matrix concentration of IGF-I and TGF-b1 in women. Except for the weak association between skeletal TGF-b1 levels and Ward's triangle BMD in women, TGF-b1 was not related to BMD. Indeed, TGF-b1 plays an important role in bone remodeling but appears not to be a major determinant of bone mass in humans (10).

The results of studies that have analyzed the relationship between serum IGF components and bone mineral density are contradictory. Studies on community-dwelling or unselected subjects showed that BMD was associated with serum IGF-I in women (4,5,11) or men (3) or, neither in women nor in men (7,12). In a group of 165 Japanese postmenopausal women, including patients with osteoporosis, Sugimoto found a positive correlation between serum IGF-I and IGFBP-3 levels and BMD at the lumbar spine, hip and mid-radius (6). Unlike other studies, our investigation shows no association between BMD and serum IGF components in either men or postmenopausal women with primary osteoporosis. In addition, serum IGF components failed to be related to skeletal IGF-I or IGF-II levels in our study group. Actually, there are major differences in the regulation of the IGF system in serum and the skeleton, respectively. While IGF-I levels in serum originate from production by the liver, the skeletal content of the peptide is at least in part determined by its synthesis by bone cells. It is well known that IGBP-3 is the major binding protein of IGF-I in serum. On the contrary, IGFBP-5 appears to be the most important binding protein of skeletal IGF-I and IGF-II. Since IGFBP-5 modulates the biological activity of IGF-I (13,14) and promotes the activity of osteoblasts by an IGF-independent pathway (14), we can not exclude its influence on the relationship between skeletal IGFs and BMD. Moreover, there is evidence for an age-dependent decrease for IGFBP-5 levels in the human skeleton but no correlation between the concentration of IGF-I and IGFBP-5 in human bone tissue has been observed (15).

This analysis failed to demonstrate a major role of bone matrix IGF's or TGF-b1 as determinants of bone mass in men or postmenopausal women with primary osteoporosis. In addition, serum IGF components failed to be representative for keletal IGF-I or IGF-II levels in our study group.

Acknowledgements. We acknowledge the excellent technical assistance of Gisela Schwahn.

REFERENCES

1. Pepene C, Ziegler R, Kasperk CH. Regulation of human osteoblast-like cells proliferation and differentiation by insulin-like growth factor I. *Rom J Endocrinol* 1999 ; 37 (1-2) : 7-14.
2. Yanovski JA, Sovik KN, Nguyen TT, Sebring NG. Insulin-like growth factors and bone mineral density in African American and White girls. *J Pediatr* 2000 ; 137(6) : 826-832.
3. Janssen JAJML, Burger H, Stolk RP et al. Gender-specific relationships between serum free and total IGF-I and bone mineral density in elderly men and women. *Eur J Endocrinol* 1998 ; 138 (6) : 627-632.
4. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Gender differences in insulin-like growth factor and bone mineral density association in old age : the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 (8) : 1343-1349.
5. Seck T, Bretz A, Krempien R, Krempien B, Ziegler R., Pfeilschifter J. Age-related changes in insulin-like growth factor I and II in human femoral cortical bone : lack of correlation with bone mass. *Bone* 1999 ; 24 : 387-393.
6. Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribay A, Chihara K. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures. *J Bone Miner Res* 1997 ; 12 (8) : 1272-1279.
7. Pfeilschifter J, Diel I, Scheppach B et al. Concentration of transforming growth factor beta in human bone tissue : relationship to age, menopause, bone turnover and bone volume. *J Bone Min Res* 1998 ; 13 (4) : 716-730.
8. Dequeker J, Pearson J, Reeve J et al. Dual X ray absorptiometry-cross-calibration and normative reference ranges for the spine : results of a European Community Concerted Action. *Bone* 1995 ; 17 (3) : 247-254.
9. Seck T, Scheppach B, Scharla S et al. Concentration of insulin-like growth factor (IGF)-I and -II in iliac crest bone matrix from pre- and postmenopausal women : relationship to age, menopause, bone turnover, bone volume, and circulating IGFs. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 (7) : 2331-2337.
10. Pfeilschifter J, Scheidt–Nave C, Leidig-Bruckner G et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 2534-2540.
11. Boonen S, Aersness J, Dequeker J et al. Age-associated decline in human femoral neck cortical and trabecular content of insulin-like growth factor I : potential implications for age-related (type II) osteoporotic fracture occurrence. *Calcif Tissue Int* 1997 ; 61 : 173-178.
12. Rudman D, Drinka PJ, Wilson CR et al. Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. *Clin Endocrinol* 1994 ; 40 : 653-661.
13. Mohan S, Nakao Y, Honda Y et al. Studies on the mechanisms by which insulin-like growth factor (IGF) binding protein-4 (IGFBP-4) and IGFBP-5 modulate IGF actions in bone. *J Biol Chem* 1995 ; 270 (35) : 2024-2043.
14. Twigg SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF) - binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J Biol Chem* 1998 ; 273 (11) : 6074-6079.
15. Nicolas V, Mohan S, Honda Y et al. An age-related decrease in the concentration of insulin-like growth factor binding protein-5 in human cortical bone. *Calcif Tissue Int* 1995 ; 57 : 206-212.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

PROTEINOZA ALVEOLARĂ PULMONARĂ LA PACIENŢII CU SIDA

Alina Floarea-Strat[1], Adriana Grigoraş[2], Gioconda Dobrescu[2], C. Grigoraş[3], M. Creţeanu[4], Irina Teodorescu[1]
1 Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Histologie
3 Ambulatorul Spitalului Clinic de Pneumologie Iaşi
4 Student anul V

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS IN AIDS PATIENTS (Abstract) : We present 4 patients with pulmonary alveolar proteinosis and AIDS which died in Infectious Disease Hospital Iaşi in the interval January 2002-March 2003. The pulmonary tissue from the necropsy exam was stained with H.E., PAS, Alcian blue and Mucicarmine. The macroscopical examination revealed multiple yellow-gray nodular areas (>2 cm) of consolidation. Microscopically, the alveoli were filled with a delicate, granular, acidophil material that was periodic acid Schiff (PAS) positive. The intraalvolar material was Alcian blue and Mucicarmine negative, too. **Key words** : PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS, AIDS

Proteinoza alveolară pulmonară secundară este o afecţiune cu etiologie diversă şi patogenie incomplet elucitată. Ca urmare a faptului că manifestările clinice sunt nespecifice şi că examenul radiologic relevă prezenţa de multiple modificări pulmonare, examenul anatomo-patologic al ţesutului pulmonar este important în stabilirea diagnosticului acestei afecţiuni (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Se prezintă cazurile a 4 pacienţi cu boală SIDA şi proteinoză alveolară pulmonară secundară decedaţi în perioada ianuarie 2002-martie 2003 la Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi. Pacienţii au avut vârsta cuprinsă între 14-38 de ani, 3 au fost de sex feminin şi unul de sex masculin.

La toţi pacienţii s-au recoltat necropsic fragmente de ţesut pulmonar din zonele afectate macroscopic. Fragmentele tisulare au fost ulterior prelucrate prin tehnica includerii la parafină şi au fost efectuate pentru fiecare caz în parte coloraţiile HE (hematoxilină eosină), PAS (Periodic Acid Schiff), mucicarmin şi Albastru Alcian.

REZULTATE

Examinarea macroscopică a evidenţiat prezenţa unor zone de condensare pulmonară cu aspect nodular, cu diametrul 2-5 cm, de culoare alb-gălbuie.

Examenul microscopic al preparatelor în coloraţia H.E. a relevat existenţa unui material acidofil, acelular, fin granular cu localizare intraalveolară (fig. 1).

Depozitul intraalveolar s-a dovedit a fi P.A.S.+ (fig. 2), în timp ce reacţiile Albastru Alcian şi mucicarmin au fost negative. Structura normală a epiteliului alveolar a fost păstrată.

În două cazuri s-a remarcat existenţa unei reacţii inflamatorii moderate (cu limfocite şi granulocite) localizate la nivelul

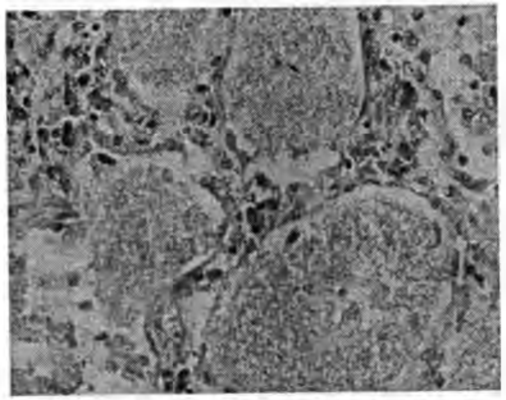


Fig. 1. Proteinoză alveolară pulmonară H.E. (x 40)

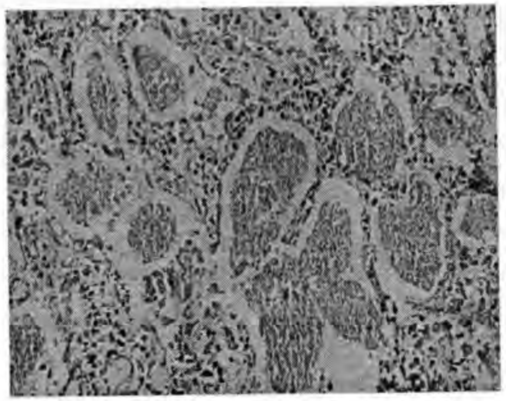


Fig. 3. Proteinoză alveolară pulmonară H.E. (x 10)

septurilor interalveolare (fig. 3).

Într-un caz s-au constatat depuneri de săruri de calciu predominant intraalveolar sub formă de calcosferiţi.

DISCUŢII

După examinarea microscopică a fragmentelor de ţesut pulmonar în care se remarcă prezenţa unui material acidofil cu localizare intraalveolară, la pacienţii cu boală SIDA, medicul anatomo-patolog nu trebuie să omită şi posibilitatea existenţei proteinozei alveolare pulmonare, chiar dacă incidenţa acestei afecţiuni nu este mare.

În diagnosticul diferenţial anatomopatologic sunt importante, datorită frecvenţei mai mari, sindroame de umplere al-

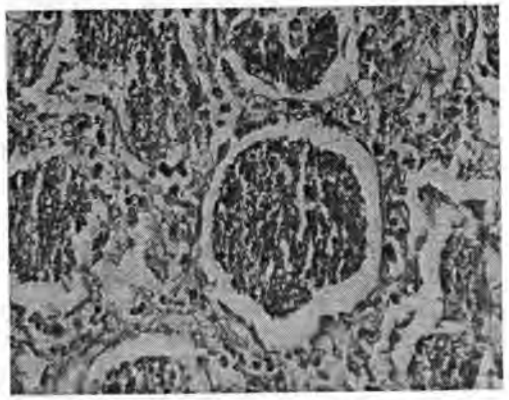


Fig. 2. Proteinoză alveolară pulmonară ; P.A.S. (x 40)

veolară precum : pneumoniile, bronhopneumoniile, edemul pulmonar acut şi plămânul de stază. Criterii precum lipsa celulelor inflamatorii în structura materialului acidofil intraalveolar, absenţa modificărilor vasculare la nivelul septurilor interalveolare sau a siderofagelor reprezintă suficiente argumente pentru orientarea dianosticului spre proteinoză alveolară pulmonară (2,3). Un alt fapt care nu trebuie omis este lipsa existenţei de leziuni la nivelul epiteliului alveolar sau a epiteliului bronşic (4,5).

În stabilirea diagnosticului de proteinoză alveolară pulmonară sunt obligatorii coloraţiile suplimentare cu P.A.S., Albastru Alcian, mucicarmin, care au rolul de a orienta asupra structurii biochimice a materialului care ocupă spaţiul alveolar (6).

Prezenţa de calcificări remarcate la unul dintre cazurile studiate nu constituie un criteriu de diagnostic pentru proteinoza alveolară pulmonară (7).

CONCLUZII

În evoluţia bolii SIDA pacienţii pot dezvolta leziuni de proteinoză alveolară pulmonară care determină agravarea simptomatologiei pulmonare (8). Proteinoza alveolară pulmonară, chiar dacă nu este o afecţiune frecventă, trebuie să reprezinte unul dintre diagnosticele diferenţiale în cazul leziunilor de ,,umplere alveolară" la pacienţii cu boală SIDA, pe care medicul clinician şi anatomo-patolog este necesar să-l aibă în vedere.

BIBLIOGRAFIE

1. Mazzone PJ, Thommassen MG, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis advances. *Semin Respir Crit Care Med* 2002 ; 23 : 115-126.
2. Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occuring in two pacients with acquired immune defiency syndrom. *Am J Med* 1986 ; 80 : 1187-1190.
3. Israel RH, Magnussen CR. Are AIDS patients at risk for pulmonary alveolar proteinosis? *Chest* 1989 ; 96 : 641-642.
4. Ruben FL, Talamo TS. Secundary pulmonary alveolar proteinosis occuring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986 ; 80 : 1187-1190.
5. Ang BS, Poh WT, Ong YY, Chiang GS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Singapore Med J* 1991 ; 32 : 454-456.
6. Cotran, Kumar, Collins. *Pathologic basis of disease*. 6th edition, W.B. Saunders Company, 1999, 739-740.
7. Conces DJ Jr, Tarver RD. Noninfectious and nonmalignant pulmonary disease in AIDS. *J Thorac Imaging* 1991 ; 6 : 53-59.
8. Sunjara BM, Vuksic BM. Pulmonary manifestation in patients with AIDS. *Plucne Bolesti* 1989 ; 41 : 103-105.

NOUTĂŢI

POLIMORFISMUL GENEI ACE I/D ÎN SINDROMUL NEFROTIC LA COPIL

Un grup de nefrologi pediatri şi de specialişti în medicină moleculară din Turcia, au studiat rolul polimorfismului inserţie - deleţie (I/D) al genei care controlează enzima de conversie a angiotensinei (ACE), în diferite afecţiuni renale. Aceştia au evaluat corespondenţa între caracteristicile clinice şi genotipurile ACE la copii din Turcia cu glomeruloscleroză segmentară şi focală (FSGS) şi sindrom nefrotic corticosensibil (SSNS). Pacienţii cu FSGS (n=30) au fost împărţiţi în două subgrupuri : unul cu remisiune şi funcţie renală stabilă (n=22) şi unul fără remisiune şi cu funcţie renală afectată (n=8). Copiii cu SSNS (n=43), au fost urmăriţi minimum 4 ani şi au fost împărţiţi în doua subgrupuri : unul (n=19) cu recăderi frecvente şi unul (n=14) cu recăderi mai puţin frecvente. Genotipul DD a fost întâlnit mai des în grupul SSNS decât în grupul de control (37% vs 17%, c^2 =4.98, P=0.025). Între cele două subgrupuri SSNS nu există diferenţe privind frecvenţa genotipului DD. Distribuţia genotipurilor ACE a fost similară printre pacienţii cu FSGS şi SSNS. Nu au fost diferenţe nici în distribuţia ACE I/D la copiii cu FSGS faţă de grupul de control (II 10%, ID 60%, DD 30% vs. II 13%, ID 70%, DD 17%). Genotipul DD a fost mai mare la copiii cu declin al funcţiei renale (63%) decât la cei cu funcţie renală stabilă (18%) (P=0,031). Scăderea progresivă a funcţiei renale a fost semnificativ mai frecventă la pacienţii cu FSGS homozigoţi pentru alela D comparativ cu pacienţii cu genotip ID sau II. Astfel, rezultatele indică faptul că genotipul DD poate fi un factor de risc pentru progresia spre insuficienţă renală la copiii cu FSGS, dar observaţia necesită confirmare pe studii mai largi (Őktem F, Şirin A, Bilge I, Emre S, Agaçhan B, Ispir T. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

RISCUL MORŢII SUBITE LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ HEMODIALIZAŢI

Larisa Panaghiu[1], Gabriel Veisa[2], Adrian Covic[2],
Ioana Dana Alexa[2], Cătălina Arsenescu[3], Maria Covic[2]
Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon" Iaşi
1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
2 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
3 Centrul de Cardiologie Iaşi

SUDDEN DEATH RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND HEMODIALYSIS (Abstract): Cardiovascular mortality in uremic patients treated by hemodialysis overrates ten times cardiovascular mortality in general population. Approximatively 40% of patients on iterative hemodialysis die from cardiac diseases, half of cases by sudden death. Several risk factors for sudden death are well known: QTc interval prolongation, decrease of RR interval < 750 msec, decrease of heart rate variability, presence of late ventricular potentials (LVP), presence of high risk ventricular extrasystoles, decrease of ejection fraction (EF) < 40%, presence of left ventricular hypertrophy. Our study evaluated the above-mentioned risk factors for sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. We studied 37 patients, 22 males and 15 females, with mean age of 42 years old, without diabetes, heart failure and arrhythmias, without myocardial ischemia on ECG, being on hemodialysis (HD) programme for minimum 1 year (HD parameters are: 4 h x 3/week, qB = 300 ml/min, buffer = bicarbonate, Ca dialysate = 1,75 mmol/l, K dialysate = 2,1 mmol/l, conductivity = 135 mS). The patients were evaluated by echocardiography, standard and Holter ECG. Statistics evaluation was performed in SPSS v.9.0. Program. The results proved that 80% of patients on HD have risk factors for sudden death, which are closely related with age and hyperhidration. Statistics proved that presence of high-risk arrhythmias is connected with heart rate variability and prolongation of QTc interval (favored by HD). 50% of our patients have 2 to 4 risk factors for sudden death, which increase incidence of sudden death in patients on HD.

Key words: SUDDEN DEATH, CHRONIC RENAL FAILURE, HEMODYALISIS

Mediul uremic determină afectarea tuturor sistemelor organismului uman. Riscul de a dezvolta boli cardiace este de 2-3 ori mai mare, iar mortalitatea cardiovasculară este de 10 ori mai mare la pacienţii cu insuficienţă renală cronică (IRC) decât în populaţia generală. Registrele de dializă din Europa şi America (1,2) raportează că aproximativ 50% din pacienţii cu IRC decedează datorită afecţiunilor cardiace. Jumătate din aceste decese sunt determinate de moartea subită. Datele din literatură arată că la baza acestei morbidităţi stă afectarea vaselor coronariene favorizată de ateroscleroza accelerată, neuropatia autonomă, dezechilibrele ionice şi altele(3). Riscul morţii subite creşte cu vârsta, predomină la sexul masculin şi este mai mare pentru rasa neagră. Factorii de risc pentru moartea subită sunt puţin studiaţi la pacienţii dializaţi.

Obiectivele studiului nostru au fost: evaluarea factorilor de risc pentru moartea subită la pacienţii hemodializaţi din Centrul de Dializă Iaşi, aprecierea gradului acestui risc, evidenţierea aspectelor predictive pentru apariţia acestor factori de risc şi impactul dializei asupra unora dintre ei. Aceasta evaluare cross-secţională reprezintă prima etapă dintr-un studiu mai larg prospectiv care cercetează moartea subită la pacienţii dializaţi din Centrul nostru.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost investigaţi 37 de pacienţi cu IRC, aflaţi în program de hemodializă, având o vechime de peste 1 an, 3 şedinţe pe săptămână, şi consideraţi stabili din punct de vedere cardiovascular. Criteriile de selecţie au fost:

- acordul pacientului de participare la studiu;
- vârsta sub 55 ani;
- absenţa unor afecţiuni ca: insuficienţă cardiacă, angină pectorală, infarct miocardic, tulburări de ritm pe EKG efectuată în momentul selecţiei;
- lipsa tratamentului cu antiaritmice sau digitală.

Din lot au fost excluşi bolnavii cu nefropatie diabetică.

Şedinţele de hemodializă au fost efectuate timp de 4 ore folosind aparate Fresenius, 4008B utilizându-se filtre din polysulphon F6, F8, având ca dializant bicarbonatul.

Au fost evaluaţi următorii factori de risc pentru moartea subită:

- Intervalul QTc (valori limită: 440 msec pentru bărbaţi şi 460 msec pentru femei);
- Intervalul RR mediu < 750 msec;
- Variabilitatea frecvenţei cardiace apreciată prin deviaţia standard a intervalului
- RR < 90 msec (valoarea normală în 24 de ore fiind de 108-180 msec);
- Prezenţa potenţialelor ventriculare tardive (PTV);
- Prezenţa extrasistolelor ventriculare cl.III-IV Lown;
- Fracţia de ejecţie < 40%;
- Indexul masei VS (IMVS), pentru bărbaţi 134 g/m^2 şi pentru femei 110 g/m^2.

Pacienţii au fost examinaţi ecocardiografic, monitorizaţi Holter EKG; li s-a efectuat EKG standard şi de înaltă rezoluţie pentru calcularea duratei complexelor QRS. Intervalul QTc a fost măsurat cu ajutorul programului Cardiax pe calculator. Tulburările de ritm au fost monitorizate timp de 24 ore şi analizate cu ajutorul sistemului computerizat EC-2H pentru identificarea aritmiilor ventriculare şi a variabilităţii frecvenţei cardiace.

Datele sunt prezentate în tabel ca medie ± deviaţie standard. Analiza statistică s-a făcut cu ajutorul programului SPSS v 9.0. Pentru aprecierea diferenţelor între PTV, QTc pre şi post dializă s-a folosit testul Student, iar pentru valori binominale testul χ^2; Asocierile s-au facut cu ajutorul regresiei lineare multiple.

Am acordat o atenţie deosebită monitorizării pacienţilor în cursul celor 4 ore de dializă, în mod deosebit în ultimele 2 ore ale şedinţei şi la 4 ore după şedinţa de dializă, intervale recunoscute pentru frecvenţa crescută de apariţie a tulburărilor de ritm ventriculare.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Studiul etiologiei IRC la pacienţii noştri relevă că majoritatea (54%) au ca afecţiune de bază nefropatii glomerulare.

Parametrii biologici şi demografici

Parametrii biologici şi demografici ai lotului de studiu sunt reprezentaţi în tabelul I.

Remarcăm că pacienţii selectaţi sunt relativ tineri, au o vechime medie în programul de dializă de 5 ani şi predomină sexul masculin.

Evaluarea probelor biologice arată, în general, un control bun al sindromului uremic, valorile ureei, potasiului, hemoglobinei şi hematocritului fiind în limite acceptabile. Remarcăm doar uşoară hipocalcemie şi hipermagneziemie.

TABELUL I

Parametrii demografici şi biologici ai lotului de studiu

Parametrul	Media ± SD
Vârsta (ani)	42 ± 9,6
Sex (M/F)	22/15
Vechime în dializă(luni)	60,7 ± 39,3
Uree (mg/dl)	93,8 ± 32,1
Potasiu (mmol/l)	5,1 ± 0,7
Calciu (mmol/l)	0,94 ± 0,43
Magneziu(mmol/l)	1,4 ± 0,385
Hb (g/l)	10,1 ± 1,6
Ht (%)	34,7 ± 6,4

Parametrii ecocardiografici

Parametrii ecocardiografici ai pacienţilor din lotul de studiu sunt reprezentaţi în tabelul II.

Pacienţii din lotul studiat prezintă hipertrofie ventriculară stângă (HVS) în 58% din cazuri, date apropiate de cele comunicate în literatură : Roithinger (4) comunică HVS în 78% din cazuri iar Morales (5) în 58% din cazuri. Disfuncţia diastolică s-a constatat în 10% din cazuri, certificată de raportul E/A mai mic decât 1. Pe lângă afectarea funcţiei diastolice remarcăm şi o importantă afectare a funcţiei sistolice, demonstrată prin scăderea fracţiei de ejecţie (FE) în 43% din cazuri, totuşi disfuncţia sistolică severă a fost evidenţiată doar la 13,9% din pacienţi, date comparabile cu cele din literatură ce relatează variaţii ale FE de 20-60% (1). Fracţia de scurtare a fost mai puţin afectată.

TABELUL II

Parametrii ecocardiografici ai pacienţilor examinaţi

Parametrul	Media±SD	Procent valori anormale
DED	48,7 ± 6,7	13%
FE	58,3 ± 11,7	43%
FS	25,9 ± 6,8	27%
AS	36,3 ± 6,4	19%
SIV	12,7 ± 2,8	46%
PP	12,2 ± 2,4	41%
VCI	13,5 ± 3,3	38%
IMVS	172,6 ± 55,1	58%
Raport E/A		10% sub 1,0

De asemenea observăm că, deşi ecocardiografia s-a efectuat între două şedinţe de dializă, când starea de hidratare a pacientului poate fi considerată normală, diametrul venei cave inferioare este mărit, probabil din cauza nerespectării regimului hidric.

Modificări ECG

Pe ECG standard, înregistrată pre şi post dialitic, s-a măsurat intervalul QTc, s-au determinat PTV şi au fost analizate : intervalul RR, deviaţia standard a intervalului RR (DSRR) şi ishemia silenţioasă (modificarea segmentului ST la monitorizarea Holter), date prezentate în tabelul III.

Rezultatele nu diferă mult de datele menţionate în literatura de specialitate (6,7, 8,9), cu excepţia faptului că în lotul nostru pacienţii sunt mult mai tineri, lipsesc semnele clinice de boală coronariană şi diabetul zaharat. Remarcăm scăderea valorii intervalului RR mediu sub valoarea normalului (750 ms) la 32,4% din pacienţi, fapt ce atestă o frecvenţă cardiacă mai ridicată explicată prin simpaticotonia caracteristică pacienţilor cu IRC. Un procent de 37,8% din pacienţii studiaţi au o variabilitate redusă a frecvenţei cardiace pe parcursul a 24 de ore. Intervalul QTc a fost patologic la 27 % din bolnavi, valori mai mari decât cele citate în literatură (7).

ECG Holter

Au fost înregistrate episoade de ischemie silenţioasă la 28,4% din pacienţii studiaţi, rezultate care concordă cu datele prezentate în literatură (9). Extrasistolia ventriculară de grad înalt a fost remarcată la 32,4% din uremicii hemodializaţi, iar PTV la 13,9% din cazuri.

Analiza factorilor predictivi ai morţii subite

a) Alungirea intervalului QTc

Se constată absenţa corelaţiei statistice semnificative între alungirea intervalului QTc şi diferiţi parametri ecocardiografici : HVS, FE, FS, contrar datelor din literatură (7,8). Această constatare ne permite să presupunem că, pe lângă cardiomiopatia uremică, la alungirea intervalului QT intervin şi alţi factori, cum ar fi : deplasarea ionilor între spaţiile extra şi intracelulare şi sensibilitatea modificată a receptorilor adrenergici.

TABELUL III

Parametrii EKG ai monitorizării Holter

Parametrul	Media±SD	Procent valori anormale
Interval RR mediu	756,3±92,5	32,4%
DSRR	108,5±27,3	37,8%
Interval QTc	435,1±48,0	27%
Extrasistole >clasa III		32,2%
Ischemie silentioasa		28,4%
Aritmii		58%
PTV		13,9%

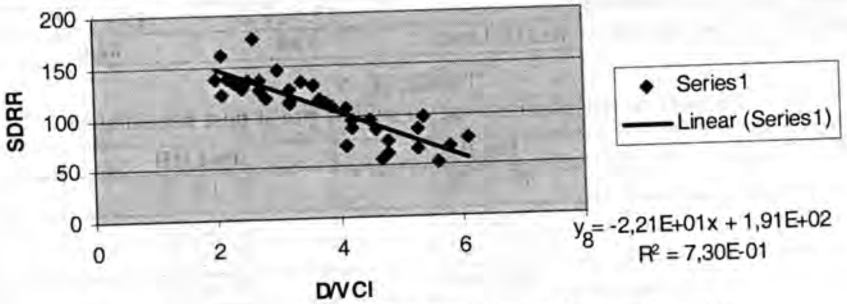


Fig. 1. Relaţia între Delta VCI şi variabilitatea frecvenţei cardiace

b) Variabilitatea frecvenţei cardiace

Analiza statistică a regresiei liniare dintre variabilitatea frecvenţei cardiace şi variabilele independente : vârsta, sexul, durata hemodializei, IMVS, FE şi FS, delta VCI şi Ht, arată o corelaţie semnificativă statistic doar pentru Ht (p=0,01), durata hemodializei (p = 0,02) şi delta VCI (p = 0,001) (fig. 1).

Variabilitatea frecvenţei cardiace este în relaţie directă cu anemia (scăderea Ht), cu durata hemodializei şi creşterea diametrului VCI. Hipoxemia si hipoxia pot favoriza apariţia aritmiilor şi deci a morţii subite. Starea de hidratare influenţează FC creând o stare hiperkinetică a cordului.

Vechimea în dializă determină modificări din partea sistemului nervos parasimpatic cu scăderea intervalului RR.

c) *Potenţiale ventriculare tardive*

Privitor la potenţialele ventriculare tardive menţionăm că au fost înregistrate la pacienţi cu vârstă medie (47,4 ani), la cei cu interval QTc alungit , cît şi la subiecţii care prezentau extrasistolie de grad înalt (după clasificarea lui Lown) (tabelul IV) :

Procedura de dializă influenţează clar intervalul QTc alungindu-l semnificativ, în timp ce PTV se modifică mai puţin (tabelul V).

d) *Aritmii de grad înalt*

Analiza statistică demonstrează că apariţia aritmiilor de grad înalt este influenţată de FC, variabilitatea frecvenţei cardiace şi de alungirea intervalului QTc (Tabelul VI), date comparabile cu cele din literatură (6,10).

Factori de risc global

Aproape 80% din pacienţii uremici examinaţi prezintă factori de risc pentru moartea subită. Analiza lotului arată că 50% din pacienţii cu IRC aflaţi în program de dializă au între 2 şi 4 factori de risc pentru moartea subită. Studiul arată că pacienţii

TABELUL IV

Factori predictivi pentru apariţia PTV

Parametrul	PTV prezent	PTV absent	p
Vârsta	47,4±3,6	41,2±10,1	0,022
QTc interval	461,2±18,6	433,3±49,2	0,036
LVH %	80	54,8	NS
IMVS	177,2±76,5	171,8±52,5	NS
EDD	49,8±12,4	48,6±5,6	NS
Fracţia de ejecţie<45%	20%	12,9%	NS
Diamerul AS	34,8±6,8	37,1±6,8	NS
Diametrul venei cave inferioare	15,6±2,3	15,1±3,5	NS
% pacienţilor cu extrasistolie >clasa III Lown	**80**	**22,6**	**0,007**

TABELUL V

Factorii de risc pentru moartea subită, pre si post hemodializă

Parametrul	**Pre HD**	**Post HD**	**P**
RMS	45,4±26,5	61,1±33,8	0,006
LAS	31,6±13,2	27,2±9,0	NS
QRS	97,5±13,6	96,9±12,1	NS
QTc	435,1±48,0	463±36,5	**0,001**

TABELUL VI

Semnificaţia statistică a factorilor de risc pentru moartea subită

Variabila	**Aritmii absente**	**Aritmii prezente**	**Aritmii >clasa III Lown**	**P**
RR mediu	**842,0±21,1**	643,7±34,4	**563,± 27,4**	**0,04**
DSRR	**148,7±14,0**	102±8,2	**62,5±5,8**	**0,001**
QTc	**430,3±26,3**	441±38,5	**472,3±36,8**	**0,03**
FE	56,3±1o,2	58,2±11,5	45,2±12,6	NS
HVS	183,9±56,4	156,6±36,4	200,0±48,0	NS

cu IRC hemodializaţi, cu vârsta sub 55 ani, fără boală coronariană manifestă clinic şi diabet zaharat, au în 80% din cazuri factori de risc pentru moarte subită, 50% din ei având între 2 şi 3 factori de risc. Prezenţa acestora este determinată, pe de o parte, de afectarea vaselor coronariene secundară aterosclerozei accelerate din uremie, iar pe de altă parte de prezenţa cardiomiopatiei uremice, prin care se subînţelege prezenţa HVS, fibrozei şi calcificărilor miocardice cu disfuncţie secundară. Nu excludem şi rolul malnutriţiei (sindrom MIA = Malnutriţie, Inflamaţie, Ateroscleroză).

În studiul efectuat nu am găsit corelaţii semnificative între parametrii ecocardiografici şi alungirea intervalului QTc, respectiv apariţia PTV. După unii autori (8) PVT se asociază mai frecvent cu fibroza miocardică. Dializa, ca metodă de supleere renală, deşi ameliorează starea generală a pacienţilor, contribuie la creşterea riscului morţii subite prin alungirea intervalului QTc. Se pare că la baza acestui fenomen ar fi mişcările intercompartimentale ale ionilor în timpul dializei, element demonstrat de catre grupul nostru într-un studiu anterior.(10)

Pacienţii cu IRC hemodializaţi au modificări ale variabilitaţii FC, ce depind de creşterea duratei dializei, de starea de hiperhidratare şi de neuropatia vegetativă cu creşterea tonusului simpatic. Prezenţa mai multor factori de risc pentru moartea subită la pacienţii cu IRC duce la scăderea şanselor de supravieţuire mai mult decât în

populaţia generală şi justifică indicele mare de mortalitate. O analiză retrospectivă a mortalităţii în cohorta dializaţilor din Centrul de dializă Iaşi arată că din cei 32 de pacienţi decedaţi în perioada 1996-1997, 10 au murit subit la domiciliu şi 2 prin tulburări de ritm (33%), cifră superioară raportărilor din Europa şi America (15%-21%) (2).

CONCLUZII

Din pacienţii cu IRC hemodializaţi, 80% au factori de risc pentru moartea subită (PTV, alungirea QTc, DSRR scăzută, aritmii ventriculare, scăderea FE, HVS), care se află în relaţie directă cu vârsta şi starea de hiperhidratare (delta VCI).

Analiza statistică demonstrează că apariţia aritmiilor de grad înalt este influenţată de frecvenţa cardiacă, variabilitatea acesteia şi de alungirea intervalului QTc.

Dializa contribuie la apariţia factorilor de risc pentru moartea subită prin alungirea intervalului QTc.

Din lotul studiat 50% din pacienţi au între 2 şi 4 factori de risc pentru moarte subită.

Prezenţa mai multor factori de risc creşte riscul morţii subite şi explică incidenţa crescută a mortalităţii prin boli cardiovasculare în populaţia hemodializaţilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Bommer J. Medical complications of the long term dialysis patient. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* vol. 2. Oxford : Oxford University, 1992, 1436-1458.
2. Broyer M, Brunner FP, Brynger H et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XII, 1980. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1982 ; 19 : 52-59.
3. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Tokunaga S, Yajima I, Higashi T et al. Determinants of ventricular arrhythmias in hemodialysis patients. Evaluation of the effect of arrhythmogenic substrate and autonomic imbalance. *Am J Nephrol* 1998 ; 18 (4) : 280-284
4. Roithinger FX. Ventricular late potentials in hemodialysis patients and the risk of sudden death. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 (8) : 1013-1018.
5. Pomini G, Salvo P, Torchiarella C, Lucangeli A et al. Relationship between late ventricular potentials and ventricular arrhythmias in cronic dialysis treatment. *Minerva Cardiolangiol* 1997 ; 45 (4) : 155-165.
6. Covic A, Diaconiţa M, Covic M, Botezan A, Gusbeth TP, Ungureanu G, Goldsmith DJ. Hemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002.
7. Suzuki R, Tsumura K, Inoue T, Kishimoto H, Morii H. QT interval prolongation in the patients receiving maitenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 (4) : 240-244.
8. Rizzo V, Di Maio F, Campbell St V, Tallarico D, et al. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000 ; 139 (3) : 529-536.
9. Kreger BE, Cupples A, Kannel WB. The electrocardiogram in prediction of sudden death : Frammingham Study experince. *Am Heart J* 1987 ; 113 : 377-382.
10. Morris ST, Galiatsou E, Stewart GA, Rodger RS, Jardine AG. QT dispersion before and after hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 (1) : 160-163.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

TETANOSUL LA COPIL
EXPERIENŢA CLINICII DE BOLI INFECTIOASE IAŞI ÎN PERIOADA 1980-2003

Carmen Manciuc[1], V. Luca[1], Elena Duca[2], Carmen Dorobăţ[1], Cristina Nicolau[1], A. Vâţă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Spitalul Clinic de Boli Infecţioase
2 Direcţia de Sănătate Publică Iaşi

TETANUS OF THE CHILDHOOD - IAŞI INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL EXPERIENCE BETWEEEN JANUARY 1980 - OCTOBER 2003 (Abstract): The aim of our study is to present the tetanus pediatric cases for almost 24 year period. We analised epidemiologically, clinico-biologically and the treatment from the patients' files. In above mentioned period were admitted 8 children with tetanus, 4 cases in 1980-1990 ; 5 patients were female, mainly came from suburban area ; 12-15 year old group of age was mainly involved-3 cases. A point of entry was certified in 7 cases, the mean incubation period was 9,2 days, all the cases had a typical form of the disease. The complications were: bronchopneumonia, ileus(1case).The performed treatment - antitetanic serum, antibiotics, sedatives, curara for 3 patients ; no patient died. A rare disease for the pediatric age, tetanus could be a severe disease, with severe complications. **Key words**: CHILD, TETANUS, COMPLICATIONS, THERAPY

Obiectivul studiului nostru a fost de evaluare a incidenţei tetanosului la vârsta copilăriei în ultimele două decenii şi jumătate, precum şi a problemelor de diagnostic şi terapie care au fost ridicate de către aceste cazuri.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a realizat retrospectiv, analizând foile de observaţie din punct de vedere epidemiologic, clinico-biologic şi al evoluţiei sub tratament.

În perioada celor peste 23 ani, în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi s-au internat un număr de opt copii cu tetanos, cazuri sub vârsta de 16 ani.

REZULTATE

În prima decadă a intervalului studiat au fost spitalizaţi un număr de patru copii cu tetanos, ceea ce reprezintă 1/2 din totalul cazuisticii noastre. Ultimile două cazuri au fost spitalizate în 2001 şi respectiv vara anului 2003.

Aşa cum era de aşteptat, mediul de provenienţă rural este prezent pentru 2/3 din copii, dar sexul feminin este de două ori mai bine reprezentat, cu 62,5% din cazuri. Aceasta demonstrează o expunere mare, indiferent de sex în zonele rurale dar şi la oraş, datorită angrenării copiilor în muncile casnice.

Trebuie de menţionat de la început că nu a existat nici un caz la vârsta sugarului, iar grupele de vârstă cele mai afectate, cu câte două cazuri, au fost grupa 7-12 ani şi grupa 3-7 ani, fiind însă devansate cu un caz de grupa de vârstă 12-15 ani.

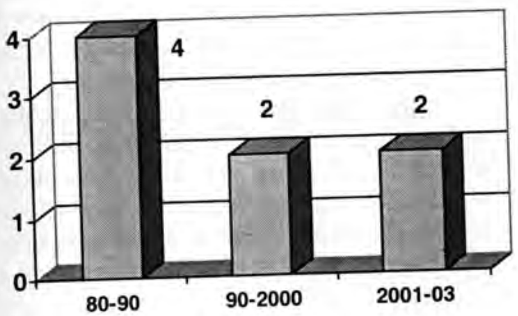


Fig. 1. Repartiţia pe decade a cazurilor

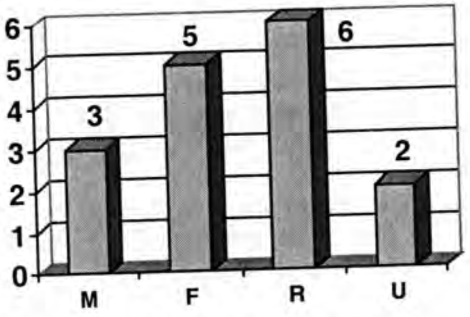


Fig. 2. Sexul şi mediul de provenienţă

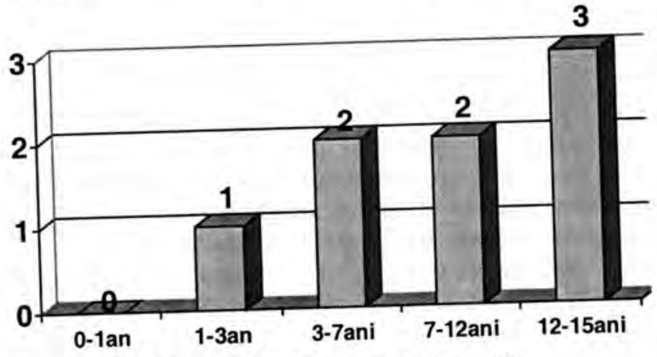


Fig. 3. Repartiţia pe grupe de vârstă

Din punct de vedere clinic, poarta de intrare a agentului patogen a fost identificată la 7 cazuri (87,5%), fiind reprezentată de traumatisme plantare prin tăiere şi înţepare. Incubaţia bolii a fost în medie 9 zile, cu extreme cuprinse între 6 şi 12 zile. Debutul a fost clasic, cu trismus, contractură tonică, la care s-au adăugat dificultăţi în masticaţie.

Perioada de invazie a fost pentru toate cazurile mai mare de 48 ore, cu excepţia unui singur caz, cu o perioadă de invazie de 36 ore, cu o formă gravă de boală şi scor pognostic 4.

Nici unul dintre cazuri nu a prezentat tetanos localizat la un anumit segment, toţi copiii având forma generalizată a bolii. După gravitate se remarcă forma: medie a bolii , semnalată în 4 cazuri (50%), gravă în 3 cazuri şi un singur copil a prezentat o formă subacută.

La cinci cazuri au existat complicaţii, de cele mai multe ori redutabile, ceea ce demonstrează încă odată gravitatea acestei afecţiuni la vârsta copilăriei: bronhopneumonia de suprainfecţie - 1 caz, ileus paralitic - 1 caz, colecistită acută gangrenoasă - 1 caz, pielonefrită acută -1 caz, boala serului, cu evolutie favorabilă sub terapie cortizonică - 1 caz.

Tratamentul a constat în seroterapie în toate cazurile, cu o doză corespunzătoare greutăţii corporale, la care s-a adăugat antibioterapie, Penicilina G administrată 7-10 zile sau betalactamine de ultimă generaţie la pacienţii intubaţi. Anatoxina tetanică s-a administrat la toţi copiii între 3 şi 6 doze.

Contracturile paroxistice au fost controlate cu doza de diazepam, ce a variat între 20mg/zi într-un caz şi maximum 130 mg/zi, un alt caz.

Pentru trei bolnavi a fost necesară curarizarea şi ventilaţia asistată în serviciul de terapie intensivă, pe o perioadă ce a variat de la 11 la 24 zile, începând cu ziua 3 sau 6 de internare.

Pentru toţi copiii s-au prescris soluţii de rehidratare, aport nutritiv iniţial parenteral, vitamine.

Media zilelor de spitalizare a fost 24 zile şi nu s-a înregistrat nici un deces la pacienţii de vârstă pediatrică.

DISCUŢII

Sporii de *Clostridium tetani* sunt ubicvitari (1), incidenţa tetanosului în populaţie fiind invers proporţională cu imunizarea activă prin vaccinare (2,3). Tetanosul este o problemă majoră în ţările în curs de dezvoltare, iar vaccinarea copiilor este obligatorie. În aceste areale boala apare mai ales la băieţii de vârstă şcolară, dar şi în condiţii neo-natorum, datorită contaminării plăgii ombilicale (4). În Statele Unite incidenţa bolii este foarte scazută, stabilizându-se începând cu anul 1975 la 0,03-0,04 la 100000 de locuitori, cei mai expuşi fiind consumatorii de droguri intravenos (3).

În statistica noastră, cazurile de tetanos la vârstă pediatrică sunt de asemeni rare, cu o medie de sub 1 caz la trei ani, iar din anul 1996 până în anul 2001 nu a mai fost semnalat nici un caz, probabil ca urmare a scăderi natalităţii şi unei imunizări corecte şi mai atent urmarite în teritoriu.

Pacienţii nostri au pus probleme mai ales în ceea ce priveşte complicaţiile bolii şi terapia de susţinere, trei copii necesitând asistenţă în secţia de terapie intensivă (5,6). Deşi au reprezentat cazuri dificile, de tetanos generalizat, nici unul dintre copii nu a decedat.

Tetanosul rămâne o boală gravă şi imprevizibilă, mai ales la copil.

CONCLUZII

În perioada 1980-2003 în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi s-au internat un număr de 8 copii cu tetanos, cei mai mulţi povenind din mediul rural şi fiind de sex feminin.

Grupa de vârstă cea mai afectată a fost 12-15 ani, cu 3 cazuri din total.

Toţi bolnavii au fost diagnosticaţi cu tetanos generalizat şi au primit seroterapie, urmată de administrare de vaccin antitetanic.

Nu s-au înregistrat decese la pacienţii cu tetanos de vârstă pediatrică.

BIBLIOGRAFIE

1. Dimitriu Şt. *Boli infecţioase şi epidemiologie*. Iaşi: Litografia UMF, 1986, 221.
2. Brust JCM, Richter RW. Tetanus in the inner city. *NY State J Med* 1974; 74: 1735.
3. Center for Disease Control. Tetanus - United States, 1985-1986. *MMWR* 1987; 36, 477.
4. Olsen KM et al. Management of tetanus. *Clin Pharm* 1987; 6: 570.
5. Driks MR et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987; 317: 1376.
6. Trujillo MH et al. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest* 1987; 92: 63.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE INFECŢIILOR CAUZATE DE STREPTOCOCUL BETAHEMOLITIC GRUP A, ÎN JUDEŢUL GALAŢI, ÎN PERIOADA 1990-2000

A. Chiriţă[1], Doina Azoicăi[2], Liliana Iliescu[3], A. Ivan[2]
1 Direcţia de Sănătate Publică a judeţului Galaţi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Disciplina de Sănătate Publică şi Management Sanitar

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF GROUP A BETAHEMOLYTIC STREPTOCOCCUS INFECTIONS IN GALAŢI COUNTY BETWEEN 1990-2000 (Abstract): The infections caused by group A betahemolytic streptococcus represent a major problem of community health, worldwide and in Romania, too. Between 1990-2000, in the Galati County, scarlet fever registered values of morbidity with a yearly variability between 8.2 and 54.1 cases / 100,000 inhabitants. Angina, although underrated, reached values of 30-80%ooo, followed by erysipelas with an incidence of 80-100%ooo. The socio-economical impact was partially highlighted by assessing the dynamics of hospitalizations which registered values from 363.86 to 527.14%ooo inhabitants. To the previous, the costs of bacteriological investigations were added. For example, 60-80% of cases of angina were positive. **Key words**: GROUP A BETAHEMOLYTIC STREPTOCOCCUS, SCARLET FEVER, ANGINA, ERYSIPELAS

Infecţiile cauzate de streptococul betahemolitic grup A (SBHA) au o istorie de peste trei secole, fiind remarcate prin incidenţa ridicată cu tendinţă la manifestare epidemică, prezenţa complicaţiilor septice şi a celor tardive nesupurative. Uneori, au fost semnalate şi cazuri invazive, hipertoxice, de tipul miozitei, a fasceitei necrozante şi a septicemiei (1,2,3,4). În România, în secolul al XIX-lea şi în prima jumătate din cel de-al XX-lea, infecţiile, uneori epidemice şi severe, au fost dominate îndeosebi de scarlatină, la care se asocia erizipelul, febra puerperală şi anginele (5,6,7,8).

Treptat, scarlatina a înregistrat, la nivel naţional, valori de morbiditate tot mai scăzute, astfel că în deceniul 1970-1980, acestea au ajuns la 65-75 cazuri, pentru ca în deceniile următoare reducerea să fie de până la 10-12 cazuri la 100.000 de locuitori (9,10).

În prezent, patologia indusă de SBHA este caracterizată printr-o incidenţă ridicată a anginelor, cu forme clinice de severitate variată, dar frecvent implicate în producerea complicaţiilor tardive nesupurative, de tipul reumatismului articular acut (RAA), glomerulonefritei acute (GNA) şi a carditei reumatismale (CR) (11,12).

MATERIAL ŞI METODĂ

În evaluările epidemiologice, clinice şi de laborator s-au folosit informaţiile existente în baza de date a Direcţiei de Sănătate Publică (DSP) Galaţi şi cele obţinute prin anchetele epidemiologice retrospective. Prelucrarea şi interpretarea datelor s-a realizat prin metode epidemiologice şi statistico-matematice (testul t „Student" şi calculul semnificaţiei după tehnica descrisă de D. Rouwaard şi P.G.N. Kramers)(13).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În perioada 1990-2002, populaţia judeţului Galaţi totaliza, cu unele variaţii anuale, în medie, un număr de 620.000 locuitori, dintre care 5845 (0,95%) aparţineau grupului de vârstă 0-1 an, 108.327 (17,5%) 1-14 ani, 430.615 (69,5%) 15-64 ani şi 74.735 (12,0%) 65 ani şi peste. Repartiţia pe medii a evidenţiat predominanţa celui urban, cu o medie, pentru perioada luată în studiu, de 365.000 (58,8%) faţă de 255.000 (41,2%) în rural.

Scarlatina, în trecut maladia cea mai frecvent semnalată, inclusiv cu manifestări epidemice, a avut, în perioada la care ne referim, o morbiditate ce a variat între 8,2 în 1993 şi 19,5 la 100.000 loc., în 1990, pentru a înregistra o uşoară ascensiune în 1994 când, la nivel naţional, s-au înregistrat 54,1 cazuri la 100.000 loc (tabelul I).

În general, morbiditatea prin scarlatină, în judeţul Galaţi, în perioada 1990-2000 a înregistrat valori sub cele raportate la nivel naţional (fig. 1).

Angina atribuită streptococului betahemolitic grup A (SBHA), cu o recunoscută subraportare, a determinat valori de morbiditate, atât în urban cât şi în rural, care au oscilat între 30-40 şi 50-80 cazuri la 100.000 loc. (fig. 2).

Erizipelul a înregistrat o morbiditate care, în toţi anii luaţi în studiu, a fost semnificativ mai crescută în rural decât în urban ($p < 0{,}01$). În perioada 1993-1997 şi în anul 2000, erizipelul a marcat ascensiuni cu 80-100 cazuri la 100.000 loc., de fiecare dată, acestea au fost mai ridicate în rural (fig. 3).

Evaluările clinico-epidemiologice au permis a se evidenţia faptul că toate tipurile de infecţie cu SBHA au realizat, pentru judeţul Galaţi, în perioada 1990-2000, valori ale incidenţei de 1988,63 în 1991 şi, cea mai ridicată, de 4463,23 cazuri la 100.000 loc., în 2000.

Această morbiditate cumulată a impus spitalizarea, cu toate implicaţiile sale medicale şi socio-economice, a unui număr de 363,86 cazuri în anul 1990 şi 527,14 la 100.000 loc. în 1994, când a fost semnalată o ascensiune epidemică a infecţiilor cu SBHA, la nivel naţional (tabelul II).

TABELUL I

Variaţia ratelor incidenţei scarlatinei, în perioada 1990-2000, pentru România şi judeţul Galaţi

Medii de rezistenţă	Perioada		
	1990	2000	1990-2000
	Incidenţă scarlatină %ooo		Modificarea ratei (%) 1990 = 100
România	19,5	14,3	- 25,92
Galaţi	9,5	23,7	+ 149,50

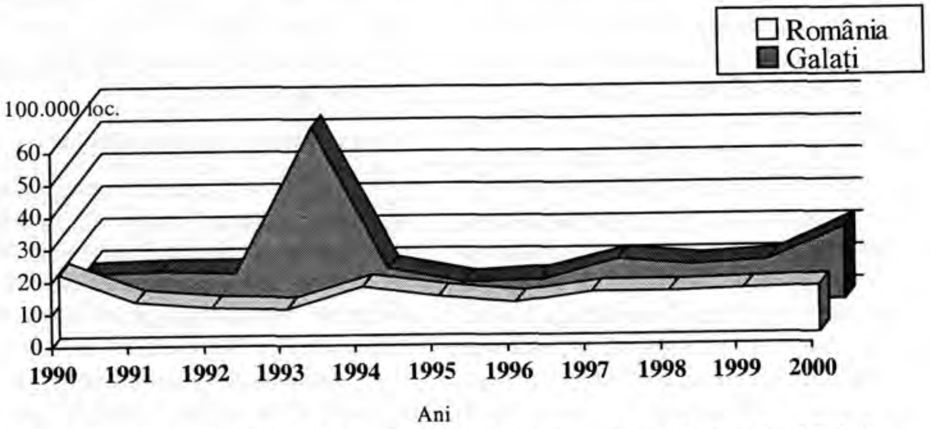


Fig. 1. Dinamica morbidităţii prin scarlatină îm România, comparativ cu judeţul Galaţi, în perioada 1990-2000

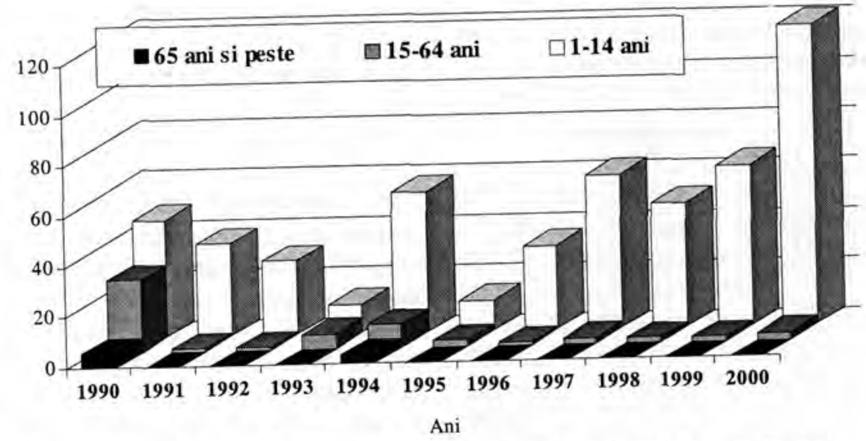


Fig. 2. Evoluţia anuală şi pe grupe de vârstă a cazurilor de angină cu streptococ raportate în judeţul Galaţi în perioada 1990-2000

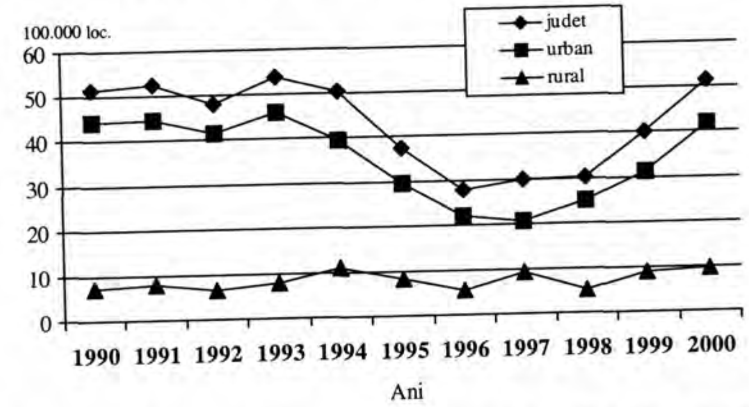


Fig. 3. Evoluţia anuală pe medii a cazurilor de erizipel în judeţul Galaţi în perioada 1990-2000

Analizând evoluţia incidenţei cazurilor de scarlatină, angină şi erizipel în judeţul Galaţi, în perioada 1990-2000, se observă o tendinţă de ciclizare, cu intervale interepidemice de 2-4 ani, când valorile de morbiditate, prin toate infecţiile cu SBHA au manifestat tendinţă de scădere. Acumularea de organisme umane receptive, intrarea în circulaţie a unor serotipuri şi tulpini în populaţia zonei şi intervenţia particulară a unor factori naturali şi socio-economici creează riscuri pentru ascensiuni epidemice, în special pe seama anginei cu SBHA.

Întrucât cazurile spitalizate sunt corect diagnosticate a fost analizată distribuţia pe grupuri de vârstă a *scarlatinei*, rezultând

TABELUL II

Incidenţa anuală şi pe medii a cazurilor de scarlatină, angină şi erizipel spitalizate, în judeţul Galaţi, în perioada 1990-2000

ANUL	Incidenţa la ‰oo		
	Judeţ	**Urban**	**Rural**
1990	2299,04	2071,12	227,92
1991	1988,63	1824,57	164,06
1992	2274,80	2128,30	146,51
1993	2590,50	2360,25	230,25
1994	2407,17	1483,24	923,93
1995	2646,12	1350,56	1295,56
1996	2847,31	1352,73	1494,58
1997	2731,41	1528,76	1202,65
1998	2435,76	1307,37	1128,39
1999	2755,49	1542,74	1212,75
2000	4463,23	2449,90	2013,33

$p < 0,01$

că în perioada luată în studiu au fost ani cu spitalizări de 4,20 - 6,39 şi alţii cu 12,74 - 23,71 cazuri la 100.000 loc. Grupurile de vârstă cu cele mai multe internări au fost cele de 1-14 ani, atât în urban cât şi în rural.

Angina a avut o morbiditate cu valori mult mai crescute decât celelalte afecţiuni cauzate de SBHA, cu oscilaţii anuale cu semnificaţie epidemiologică.

Cu o ciclizare multianuală, s-au înregistrat, în anii epidemici pentru angină, valori de peste 2000 cazuri la 100.000 loc., cu frecvente spitalizări, demonstrându-se astfel, importanţa acestei infecţii pentru sănătate comunitară.

Grupurile de vârstă cele mai afectate şi care au necesitat spitalizări, atât în urban cât şi în rural, au fost 1-14 ani, în perioada 1990-1994, după care formele clinice au fost benigne, motiv pentru care au fost în ambulator.

Erizipelul a înregistrat, în perioada la care ne referim, o dinamică a morbidităţii caracterizată prin valori (la 100.000 loc.) care au variat de la 15,08 în 1992 şi un maxim de 27,61 cazuri, în 1994.

Grupurile de vârstă au fost afectate în totalitate, numai în patru ani (1991, 1994, 1998 şi 1999), în general, s-a remarcat o tendinţă de „adultizare", întrucât spitalizările cele mai frecvente au fost la grupurile 15-44 şi 65 şi peste.

O asemenea dispersie populaţională, bine documentată, fiind vorba de cazuri de erizipel spitalizate, reflectă tendinţa acestei maladi de a se repeta la aceeaşi persoană, urmare a unei stări de hipersensibilizare indusă de infecţia primară a SBHA.

Dinamica morbidităţii, calculată pe baza datelor obţinute din spitalul de profil, are o configuraţie identică pentru cele două medii, cu o încărcătură superioară pentru urban.

Date de laborator. În focarele de infecţii determinate de SBHA (angină, scarlatină), ca şi pentru bolnavii spitalizaţi, s-au efectuat investigaţii bacteriologice de rutină pentru a se realiza un diagnostic de certitudine (14).

Pentru pacienţii cu stări febrile suspectate a fi induse de SBHA, examenul bacteriologic a fost pozitiv, în proporţii variabile în 1996 (3,19%), 1997 (3,84%) şi 1998 (3,94%) şi, peste dublu, în 1990 (8,06%), 1991 (8,12%), 1993 (7,21%), 2000 (7,93%).

Valorile, diferite de la un an la altul, ale rezultatelor bacteriologice pozitive, se pot explica atât prin morbiditatea variabilă, multianuală, cât şi prin natura accesului pacienţilor la asemenea investigaţii.

În cazul anginelor presupuse a fi cauzate de SBHA, investigaţiile bacteriologice, efectuate la aproximativ 300-500 cazuri/an, au evidenţiat implicarea SBHA în medie la 4-5 % dintre purtători şi 60-80% la cazurile spitalizate pentru angină. Concomitent, au fost realizate izolari şi identificări pentru alţi agenţi patogeni (stafilococ, pneumococ, Friedlander etc.)

În focarele epidemice de scarlatină, dinamica izolării SBHA a evidenţiat valori deosebite de la un an la altul, ceea ce este posibil să exprime caracteristicile circulaţiei tulpinilor de streptococ în populaţie. Astfel, valori ale rezultatelor pozitive, sub 10%, s-au înregistrat în 1999 (3,69%) şi 1990 (2,08), 1992 (3,45), 1995 (2,13), 1996 (6,83) şi 1999 (3,69) iar peste 10% s-au obţinut în: 1991 (20,59), 1993 (14,86), 1994 (12,50), 1997 (10,84), 1998 (12,83) şi 2000 (10,56).

La purtătorii de SBHA, rezultatele bacteriologice pozitive au înregistrat, pentru perioada 1990-2000, în judeţul Galaţi, o medie de 6,59%, fapt care dovedeşte implicarea în producerea anginelor a numeroşi alţi agenţi patogeni şi explică dificultăţile în depistarea şi tratarea precoce şi corectă a acestor afecţiuni şi a complicaţiilor tardive nesupurative pe care le pot induce.

Cercetările bacteriologice pentru pacienţii spitalizaţi cu scarlatină, contacţii acestora şi purtătorii de SBHA, au avut ca rezultate pozitive, la nivelul judeţului, valori medii de 8-8,5%.

În cazul bolnavilor febrili, diagnosticul bacteriologic a fost pozitiv, în medie la 6,5% dar fără a avea însă certitudinea depistării tuturor pacienţilor cu febră indusă de SBHA.

CONCLUZII

În perioada 1990-2000, în judeţul Galaţi, la o populaţie de 620.000 locuitori, morbiditatea prin scarlatină a înregistrat valori între 8,2 în 1993 şi 19,5 în 1990, cu o ascensiune în 1994, similară cu cea la nivel naţional, de 54,1 cazuri la 100.000 loc. Deşi subraportată, angina atribuită SBHA a înregistrat valori de morbiditate între 30-40 la 50-80 cazuri la 100.000 loc.

Cazurile de erizipel, în perioada 1993-1997 şi în 2000, au avut o incidenţă de 80-100 cazuri la 100.000 loc.

Dinamica spitalizărilor a reflectat caracteristicile procesului epidemiologic, având valori de 363,86 în 1990 şi 527,14 la 100.000 loc. în 1994, când a avut loc o ascensiune epidemică a infecţiilor cu SBHA.

Analiza incidenţei cazurilor de scarlatină, angină şi erizipel a evidenţiat o tendinţă de ciclizare, cu intervale de 2-4 ani, când valorile de morbiditate au manifestat tendinţă de scădere.

Pentru pacienţii cu stări febrile suspectate a fi induse de streptococul betahemolitic grup A, examenul bacteriologic a fost pozitiv în proporţii variabile anual, de la 3,19 la 8,12. În cazul anginelor, diagnosticul bacteriologic a fost pozitiv în 60-80% din cazuri, la purtători, 4-5% iar la nivel global, la pacienţii internaţi pentru scarlatină şi contacţii acestora a fost de 8-8,5%.

BIBLIOGRAFIE

1. Cutting WAM. Streptococcal infection. In: Nelson's Textbook of Pediatrics *Preventive medicine*. Churchill Livingstone: Campell McIntosh 4th ed., 1992, 377-396.
2. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 2-13.
3. *** Group A Streptococcal necrotizing fasciitis, Fournier's gangrena-Quebec. *CCDR* 1997; 23 (13): 101-104.
4. Lazăr D. *Infecţiile umane cu streptococ piogen şi complicaţiile lor*. Arad: Editura Mirton, 1995.
5. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes* (Including Streptococcal Toxic Syndrome and Necrotizing Fasciitis). In: Mandell, Bennett, Dolin editors. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Churchil Livingstone, 5th ed., vol. 1, 2000, 2100-2128.
6. Azoicăi D. Infecţiile cauzate de streptococi. In: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi: Ed. Polirom, 2002, 449-466.
7. Ivan A, Azoicăi D, Grigorescu R. Infecţiile cu streptococul betahemolitic grup A. In: Ivan A, Azoicăi D, Grigorescu R edit. *Epidemiologie generală şi specială*. Iaşi: Ed. Polirom, 1996, 43-48.
8. Wessels MR. Streptococcal infections. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. International Ed., vol.1, 13th ed., 1994, 617-623.

9. *** *Evoluţia principalelor boli transmisibile şi unele aspecte ale activităţii antiepidemice în anul 1993*; Bucureşti: Sena Sinteze, Institutul de Sănătate Publică, 1994.
10. *** *Anuar de Statistică Sanitară, Ministerul Sănătăţii*. Bucureşti, 2003.
11. *** Evolution de l'épidémiologie des infections a streptocoques du grup A. *JAMA*, 1993, 18 (261): 281-283.
12. Voiculescu MG. Bolile streptococice. In: *Boli infecţioase*, vol 1.; Bucureşti: Ed. Medicală, 1990, 7-40.
13. Marcu A, Marcu G, Vitcu L et al: *Metode utilizate în monitorizarea stării de sănătate*. Bucureşti: Ed. Institutului de Sănătate Publică, 2002, 183-184.
14. Ungureanu V. Identificarea streptococilor. In: Buiuc D, Neguţ M edit. *Tratat de microbiologie clinică*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999, 608-627.

NOUTĂŢI

CALITATEA VIEŢII DUPĂ MIOTOMIA MINIM INVAZIVĂ TIP HELLER PENTRU ACALAZIA CARDIEI

Deşi există modalităţi multiple de tratament ale acalaziei, impactul acestora asupra calităţii vieţii este parţial cunoscut. Un recent studiu a inclus 105 pacienţi la care s-a practicat miotomia minim invazivă Heller (MMIH) şi a urmărit aprecierea calităţii vieţii acestora. 65 de persoane au beneficiat iniţial de tratament nonchirurgical: 41-dilataţii, 13-injectare de toxină botulinică, 13-dilataţii şi injectare de toxină botulinică. Ulterior la 88 de bolnavi s-a practicat MMIH cu fundoplicatură, iar la 14 MMIH fără tehnică antireflux. Calitatea vieţii a fost apreciată prospectiv în funcţie de simptomatologia fiecărui bolnav. Urmărirea mediană a fost de 25 de luni. Autorii au identificat o incidenţă mai mare a perforaţiilor esofagiene şi a disfagiei la persoanele care au beneficiat iniţial de tratament nonchirurgical. Totuşi, aceştia au prezentat o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor determinate de acalazie în perioada postoperatorie. Tratamentul cu toxină botulinică cu sau fără dilataţii esofagiene nu îmbunătăţeşte calitatea vieţii după MMIH. Rezultatele studiului sugerează că reuşita MMIH poate fi compromisă prin utilizarea iniţială a tratamentului nonchirurgical. Evoluţia MMIH este favorabilă indiferent de tipul de fundoplicatură sau intervenţie chirurgicală practicată. (Raftopoulos Y, Landreneau RJ, Papasavas P et al. Factors affecting quality of life after minimally invasive Heller myotomy for achalasia. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 233-239).

Ingrid Grigoriu

BOLILE LIMFOPROLIFERATIVE DUPĂ TRANSPLANTUL RENAL

Bolile limfoproliferative induse de virusul Epstein-Barr (EBV) post-transplant, afectează 1-10% dintre toţi copiii care au suferit un transplant renal. Este vorba de un grup heterogen de afecţiuni caracterizate de proliferarea limfocitelor B, determinată de EBV, datorită compromiterii imunologice a celulelor T. Factorii de risc predispozanţi pentru dezordinile limfoproliferative post transplant au devenit mai bine înţeleşi, dar mecanismele patogene şi nenumăratele forme de prezentare clinică rămân încă insuficient de bine definite. În timp ce noile scheme terapeutice sunt folosite cu mai mult sau mai puţin succes, supravegherea regulată a EBV, şi monitorizarea atentă a scăderii imunsupresiei rămân principalul sprijin al tratamentului acestui tip de afecţiuni (Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder - a literature review. *Pediatr Nephrol* 2004; 19).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ A 97 DE CAZURI CU ANCA POZITIVI ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ŞI CLINICE

A. Covic[1], Camelia Mutică[2], Anamaria Ignat[2], Iulia Boaru[2], G. Veisa[1], P. Gusbeth-Tatomir[1], Maria Enea[3], Maria Covic[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
Spitalul Clinic de Recuperare
2 Disciplina de Reumatologie
Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon"
3 Laboratorul de Imunologie

RETROSPECTIVE STUDY OF 97 ANCA-POSITIVE PATIENTS: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL SPECTRUM (Abstract): We analysed the clinical profile of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) positive patients in a retrospective study including all cases of ANCA positivity (determined by ELISA) from the Nephrology Clinic, Parhon University Hospital Iasi during the interval 1998-2003. There were 97 ANCA positive patients (mean age 43.7 ş18-75ţ years, female/male ratio 1.55), of whom almost two thirds had cANCA, almost one third pANCA, while 9 patients had both types of antibodies. The incidence was 22.5/pmp for the North-Eastern province of Romania. Just 19.3% from the suspected cases with ANCA-associated disease were positive for these antibodies. 47.7% had systemic vasculitis (10 with microscopic polyangiitis - MA, 6 with Wegener's granulomatosis -WG, 1 with Churg-Strauss angiitis, 29 with non-specific vasculitis -NSV). Twenty-seven (27.8%) had connective tissue disease - CTD (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, and sarcoidosis), while in 5 cases ANCA were associated with other diseases. Nine cases presented with rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) without signs of systemic involvement, and other ten with advanced chronic renal failure (CRF). The most frequent clinical manifestations involved the kidney (71%), the skin, the muscules and joints, and the cardiovascular system. Conclusions: ANCA positivity is associated with a wide spectrum of diseases, mostly with CTD and NSV. cANCA was predominantly seen in WG and advanced CRF, while pANCA was associated with MA. In nonspecific vasculitis and connective tissue diseases, both patterns were present. We recommend ANCA determination as a screening method in all cases with renal dysfunction and nephritic syndrome and/or with signs of systemic vasculits and/or colagenosis.

Key words: ANCA ANTIBODIES, RAPID PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS, SYSTEMIC VASCULITIS, CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Descoperirea anticorpilor anticitoplasmă a neutrofilelor (ANCA), antiproteinază 3 - cANCA, antimieloperoxidază - pANCA, a îmbunătăţit considerabil diagnosticul la pacienţii cu elemente clinice sugestive pentru vasculită sistemică sau glomerulonefrită rapid progresivă (GNRP). Afectarea renală importantă, cu evoluţie uneori rapidă spre insuficienţă renală cronică (IRC) terminală, este frecvent întâlnită în sindroamele vasculitice. Diferitele sindroame vasculitice în care se regăsesc ANCA au de multe ori trăsături comune, fiind dificilă distingerea direcţiilor de evoluţie şi stabilirea unor scheme terapeutice particulare. În lumina acestei caracteristici ne-am propus următoarele obiective:

- evaluarea în premieră, într-un teritoriu bine definit (regiunea Moldovei), a epidemiologiei sindromului ANCA pozitivi (determinaţi printr-o metodă cu mare sensibilitate şi specificitate - ELISA),
- valoarea diagnostică a testului ANCA în prezenţa elementelor sugestive de vasculită,
- descrierea profilului clinic la pacienţii cu ANCA prezenţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu de cohortă retrospectiv a tuturor cazurilor ANCA pozitive din Clinica de Nefrologie Iaşi, pe o perioadă de cinci ani (martie 1998 - mai 2003). Pacienţii reprezintă cazuri cu diagnostic prezumtiv de vasculită din teritoriul Iaşi/Moldova. Pe parcursul acestei perioade 503 pacienţi au fost testaţi pentru prezenţa ANCA, dintre care 97 (19,3%) au fost găsiţi pozitivi. Lotul a cuprins astfel 59 femei şi 38 bărbaţi, având vârsta cuprinsă între 18 şi 75 ani. Testul ANCA s-a efectuat prin metoda cantitativă ELISA (DIALAB Austria®). Elaborarea diagnosticelor a respectat criteriile acceptate de consensurile internaţionale. În vederea aprecierii gradului de severitate al vasculitelor şi decelarea leziunilor ireversibile, s-a folosit scorul de activitate VDI (*Vasculitis Damage Index*)(1). Datele au fost prelucrate statistic, folosindu-se programul EPI INFO 2002, prin calcularea mediei ponderate, abaterea standard AS, testul t student şi $\chi 2$. Valoarea $p<0,05$ a fost considerată semnificativă.

REZULTATE

Incidenţa cazurilor a fost de 22,5 la 1 milion de locuitori pe regiunea Moldova, raportul femei/bărbaţi 1,55, iar media de vârstă 43,7±15,3 ani, cu diferenţă semnificativă între femei şi bărbaţi ($p<0,05$). Pentru toţi pacienţii cu ANCA pozitivi am comparat diagnosticele de trimitere cu cele de externare, observându-se o concordanţă doar în 57,7% din cazuri.

TABELUL I

Distribuţia procentuală după entităţi nosologice la pacienţii cu ANCA pozitivi

		%	Date din literatură (%)
Vasculite sistemice 47,4%	Poliangeită microscopică (MPA)	10,3	2,1 - 4,3 - 8,3 (2,3,4)
	Granulomatoză Wegener (GW)	6,2	1,24 (5), 25 (4), 52,2 (3), 62,7 (2)
	Sdr. Churg Strauss (CSS)	1	1,9 (3)
	Vasculite nespecifice	29,9	2 (5), 3,2 (3)
Colagenoze 27,8%	Lupus eritematos sistemic (LES)	12,4	3,2 (2), 3,6 (3), 7 (5), 9,5(4), 15,1(6)
	Poliartrita reumatoidă (PR)	8,2	3,2 (2),19,3 (3),15,1 (6)
	Polimiozită (PM)	2	0,3 (3), 0,4 (5), 2,1 (2), 7,7 (6)
	Sclerodermie (SS)	1	2,1 (2), 9,7 (6)
	Sindrom overlap	3,1	35,6 (6)
	Sarcoidoză	1	0,3 (3), 1 (2)
GNRP pauciimună		9,3	8 (7)
IRC de etiologie neprecizată		10,3	4,9 (5)
Altele (hepatită cronică virală, glomerulonefrită acută poststreptococică)		5,2	1,2 (5), 2,1 (2)

Din totalul de 97 subiecţi, pattern-ul cANCA a fost prezent la 36,1% pacienţi, pANCA la 28,8% pacienţi, restul de 35,1% cazuri având ambele crescute. La o parte din această ultimă categorie (25 cazuri), s-a observat preponderenţa pattern-ului cANCA (pANCA cu valori depăşind discret limita superioară a normalului - maximum cu 15,9%), motiv pentru care am redistribuit aceşti pacienţii către grupul cu cANCA crescuţi semnificativ. Astfel, în total, 60 pacienţi au prezentat cANCA şi 28 pacienţi pANCA pozitivi. Au rămas totuşi 9 bolnavi cu pANCA şi cANCA în titru de cel puţin 2 ori valoarea normală.

În ciuda inerentelor dificultăţi de încadrare a sindroamelor vasculitice într-o clasificare uniformă, se observă următoarea sistematizare etiopatogenică (tabelul I).

Vasculitele nespecifice şi vasculitele asociate bolilor de colagen deţin ponderea cea mai mare (57,7%). Urmează în ordinea frecvenţei vasculitele primitive, IRC de etiologie neprecizată, GNRP pauciimună. Alte condiţii patologice diverse asociate cu pozitivarea ANCA au fost reprezentate de: glomerulonefrită acută poststreptococică, hepatită cronică cu virus B (câte 2 cazuri), hepatită cronică cu virus C şi crioglobulinemia secundară (1 caz).

Analizând principalele sindroame vasculitice în relaţie cu pattern-ul ANCA (tabelul II), se remarcă distribuţia egală a pattern-ului pANCA sau cANCA la pacienţii cu vasculite nespecifice, colagenoze şi GNRP pauciimună. Prin contrast pattern-ul cANCA izolat predomină la pacienţii cu GW, CSS şi IRC de etiologie neprecizată (dar posibil GW în evoluţie). Pattern-ul pANCA predomină la pacienţii cu MPA.

Sub aspect clinic, manifestările de ordin general de tip febră, fatigabilitate, inapetenţă, scădere ponderală au fost prezente la majoritatea pacienţilor (88,7%). În procent de 71,1% s-au remarcat pacienţii cu afectare renală obiectivată prin creşteri ale ureei şi creatininei serice, hipertensiune arterială secundară de cauză renală, hematurie, proteinurie, îmbrăcând tabloul clinic al sindromului nefritic, sindromului nefritic rapid progresiv, sindromului nefrotic. Urmează ca frecvenţă afectarea cutanată (50,5%) sub formă de purpură palpabilă a membrelor, urticarie recurentă, erupţii maculopapuloase, telangiectazii, rash, fenomen Raynaud, alopecie întâlnite în special în vasculite nespecifice şi colagenoze, MPA, GW şi afectarea musculo-articulară (49,5%) de tip artralgii/artrită, mialgii proximale/difuze.

Un procent de 45,3% pacienţi au prezentat modificări electrocardiografice de ischemie miocardică, sechele de infarct miocardic, tulburări de ritm şi de conducere, hipertensiune arterială uneori refractară la tratament. Implicarea tubului digestiv a luat forma durerilor abdominale difuze, hemoragiilor digestive, tulburărilor de tranzit intestinal (28,9%). Hepatita autoimună s-a înregistrat la un pacient, iar 14 bolnavi au avut AgHBs sau anticorpi antiVHC pozitivi.

TABELUL II

Relaţia ANCA cu spectrul etiopatogenic

	CANCA N = 62	pANCA N = 34	cANCA şi pANCA N = 9
GW	6	-	-
CSS	1	-	-
IRC neprecizată	9	-	1
MPA	3	7	-
Vasculite nespecifice	19	9	3
Colagenoze	18	13	2
GNRP pauciimună	3	4	2
Altele	3	1	1

Afectarea respiratorie (manifestată clinic prin dispnee de efort, tuse cu expectoraţie muco/sanguinolentă, hemoptizii, serozită iar radiologic fibroză interstiţială, infiltrate nodulare, adenopatii hilare) a fost evidenţiată la 22,7% pacienţi, lipsind totuşi la cei cu MPA şi GNRP pauciimună. Manifestări neurologice (15,5%) de tip mononeuritis mutiplex, nistagmus, convulsii, cefalee, agitaţie motorie precum şi cele endocrine (5,1%) de tip tiroidită autoimună nu au fost reprezentative procentual.

Atât manifestările generale cât şi cele renale au fost semnificativ mai frecvente decât celelalte manifestări clinice ($p<0,001$). S-au constatat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte frecvenţa afectării musculo-articulare în MPA, GW şi colagenoze faţă de vasculite nespecifice ($p<0,001$), a afectării renală în MPA şi evident în GNRP pauciimună, IRC de cauză neprecizată faţă de celelalte entităţi clinice ($p<0,001$), a afectării endocrine (de două ori mai frecventă în MPA faţă de vasculite nespecifice). În schimb se remarcă aceeaşi prevalenţă a afectării cardiovasculare, digestive, neurologice la principalele grupe de boli asociate cu ANCA. În urma evaluărilor clinice, scorul VDI calculat a prezentat variaţii între 1 şi 12, valoarea medie fiind de 4,7± 2,1 (varianţa 4,45)

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Experienţa noastră pe o perioadă de 5 ani a demonstrat implicarea ANCA într-o varietate de boli. Lotul reprezintă totalitatea pacienţilor ANCA pozitivi, clinica recomandând, din raţiuni logistice, testul preponderent la pacienţii cu elemente sugestive pentru vasculită. Totuşi, din 503 cazuri recomandate pentru testarea ANCA, doar 19,3% au fost pozitive. Un studiu efectuat în Germania pe o perioadă de 10 ani (1989-1999) (3) raportează un procent mai mic (13,5%) al pacienţilor cu ANCA pozitivi. Analizând cazuistica clinicii noastre din Iaşi - ce deserveşte întreg teritoriul Moldovei - am obţinut o incidenţă de 22,5 la 1 milion de locuitori. Astfel de incidenţe mari au mai fost raportate (8,9,10) pentru MPA, GW, vasculita din PR. Vasculitele sistemice, un grup heterogen de boli, par să fie insuficient cunoscute la nivelul reţelei de medicină generală, fapt dovedit prin concordanţa de numai 57,7% din cazurile trimise pentru investigaţii. Diagnosticele au fost elaborate în principal pe criterii clinice, susţinute ulterior de testul ANCA, test care poate fi specific doar pentru anumite entităţi, cum ar fi GW sau MPA (3).

Majoritatea pacienţilor cu ANCA pozitivi asociază o vasculită sau o deteriorare acută a funcţiei renale (5). În cadrul lotului nostru, dintre condiţiile patologice asociate cu ANCA, ponderea cea mai mare o deţin vasculitele nespecifice şi vasculitele asociate bolilor de colagen, o pondere mai redusă având vasculitele specifice sau GNRP. Datele noastre contrastează cu cele din literatură care au raportat frecvenţe mai mari a bolnavilor cu vasculite specifice (2-5,11). S-au mai remarcat 9 pacienţi cu IRC a cărei etiologie nu a putut fi stabilită şi cinci pacienţi cu o etilogie infecţioasă. Există, la ora actuală, date care sugerează că infecţiile virale sau bacteriene reprezintă factori etiologici/triggeri importanţi pentru diferite sindroame vasculitice (12). Adresabilitatea acestor pacienţi a fost redusă, fiecare având câte o internare, astfel încât nu a existat posibilitatea aprecierii în dinamică a titrurilor anticorpilor.

Numeroase studii (2,3,7) au raportat frecvenţa mai mare a pattern-ului cANCA asociat sindroamelor vasculitice. Cea mai strânsă asociaţie între formele clinice şi cANCA a fost demonstrată pentru GW, cu un înalt grad de sensibilitate şi specificitate, aceşti anticorpi reprezentând totodată un profil real pentru diagnostic şi tratament (13). Apariţia pattern-ului cANCA este excepţională fără o vasculită (13), iar procentul mare al bolnavilor noştri cu cANCA pozitivi (61,9%) susţine această afirmaţie. În studiul nostru, cei mai mulţi dintre aceşti pacienţi au fost diagnosticaţi cu vasculite nespecifice şi colagenoze, cu maximă frecvenţă în LES şi în sindrom overlap. Rezultatele diferă de indicaţiile literaturii de specialitate, în care pozitivitatea pANCA este mai frecvent asociată cu aceste boli (5). Toţi pacienţii cu GW, CSS şi IRC au prezentat pattern cANCA, date concordante cu cele din literatură, deşi sunt raportate şi cazuri cu ANCA negativi (5). Valori înalte pentru aceşti anticorpi au fost detectate în GW, LES în perioadă de activitate, GNRP. Prin contrast, doar 28,8% pacienţi au avut pANCA pozitivi, asociindu-se în titru important în MPA (14), dar şi în GNRP (7). Dintre colagenoze, majoritatea pacienţilor au fost cu PR (3), iar prezenţa ANCA s-a asociat cu vasculita, dar nu legată obligatoriu de seropozitivitatea factorului reumatoid în titru mare.

Profilul clinic al vasculitelor ANCA pozitive, în studiul nostru, a fost următorul: preponderenţa sexului feminin, vârsta medie în decada a patra, cu afectare predominant renală, cutanată, musculo-articulară, cardiovasculară, concordante cu alte descrieri. Afectarea renală a fost cea mai frecventă (2/3 din cazuri). Frecvenţa mare a pacienţilor cu afectare renală ar putea fi justificată şi prin adresabilitatea redusă a acestora în stadiile precoce de boală. Degradarea rapidă a funcţiei renale a fost observată mai frecvent în GNRP pauciimună, în MPA, GW, vasculitele nespecifice (7,14). Recomandăm, în concluzie, ANCA drept test screening la pacienţii cu insuficienţă renală acută şi sindrom nefritic sau elemente sugestive pentru vasculită/colagenoză.

BIBLIOGRAFIE

1. Exley AR, Luqmani RA, Bacon PA. Development and Initial Validation of Vasculitis Damage Index for the standardised clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthr Rheum* 1997; 40: 371-380.
2. Blockmans D, Stevens E, Marien G, Bobbaersa H. Clinical spectrum associated with positive ANCA titres in 94 consecutive patients: is there a relation with PR-3 negative cANCA and hypergammaglobulinaemia? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 141-145.
3. Schönermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross L. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatol* 2001; 40: 178-184.
4. Guran CT, Predeţeanu D. Studiul clinic şi imunologic al vasculitelor sistemice. *Rev Reumat* 2001; 2 (IX): 73-77.
5. Căruntu ID, Cotuţiu C, Cântec GC. ANCA-interpretare, avantaje, limite. *Rev Med Chir* 2002; 106 (1): 93-100.
6. Peter A, Merkel MD, Richard P et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *J June* 1997; 11: 866-873.
7. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauciimmune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1593-1599.
8. El-Reshaid K, Kapoor M, El-Reshaid W et al. The spectrum of renal disease associated with microscopic polyangiitis and classical polyarteriris nodosa in Kuwait. *Nephrol DialsTtransplant* 1997; 12: 1874-1882.
9. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW et al. Hepatitis B associated polyarteritis nodosa in Alaskan: clinical and epidemiological features and long term follow up. *Hepatol* 1989; 9: 97-101.

10. Watts RA, Lane SE, Bentham G et al. Epidemiology of systemic rheumatoid vasculitis - a ten year study. *Arthr Rheum* 1999 ; 43 : 173.
11. Watts RA, Lane SE, Bentham G et al. Epidemiology of systemic vasculitis - a ten year study in the United Kingdom. *Arthr Rheum* 2000 ; 43 : 414-419.
12. Rus V. The clinical value of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *CLI* 2003 ; 2 : 10-13.
13. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1998 ; 135 : 921-930.
14. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.

NOUTĂŢI

Ganoderma lucidum - CIUPERCA HIPOCOLESTEROLEMIANTĂ

Ganoderma lucidum este o ciupercă din genul *Ganodermatacee* utilizată de popoarele chinez şi japonez de aproximativ 4000 de ani pentru tratamentul hepatitei cronice, hipertoniei, artritei, neuroasteniei, insomniei, bronşitei, astmului şi ulcerului. Este cunoscută în medicina tradiţională sub numele de "Ling Zhi" (în China) şi "Reishi" (în Japonia). Extractul din *Ganoderma lucidum* ce conţine derivaţi oxigenaţi de lanosterol inhibă sinteza colesterolului în hepatocitele T9A4. La hamsteri, extractul 5% nu are efect asupra nivelului LDL, dar scade colesterolul total cu 9,8% şi HDL cu 11,2%. Extractul 2,5 şi 5% influenţează cantitatea de steroli neutri şi de acizi biliari din materiile fecale. Ambele extracte reduc ex vivo activitatea HMG-CoA reductazei microzomale hepatice. La purcei, extractul 2,5% reduce colesterolul liber, LDL- şi HDL-colesterolul cu 20, 27 şi respectiv 18% şi creşte eliminarea colestanolului şi coprostanolului. Ganoderma lucidum prezintă proprietăţi hipo-LDL-colesterolemiante in vivo prin diferite mecanisme. Cercetările viitoare vor urmări : caracterizarea completă a componenţilor bioactivi din fracţiile hidro- şi liposolubile, evaluarea bioactivităţii fracţiilor izolate şi evidenţiarea efectului asupra colesterolului uman (Berger A et al. Cholesterol-lowering properties of *Ganoderma lucidum* in vitro, ex vivo, and in hamsters and minipigs. *Lipids in Health and Disease* 2004 ; 3 : 2-17).

Claudia Butnaru

MODULAREA CHIMICĂ A RECEPTORILOR ESTROGENICI : O NOUĂ STRATEGIE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE SÂN

Medicamentul Tamoxifen este prescris frecvent pentru tratamentul tumorilor mamare care exprimă receptori estrogenici (ER). Celulele neoplazice dobândesc rezistenţă la Tamoxifen, în a cărei dezvoltare un rol central revine degetelor de zinc din domeniul de legare la ADN a ER. Modularea chimică selectivă a domeniului de legare la ADN a ER prin agenţii electrofili DIBA (disulfidbenzamina) şi BITA (benzizotiazolona) perturbă funcţia acestor receptori, diminuă expresia genelor anti-apoptotice şi stimulează activitatea genelor inhibitoare ale ciclului celular, inhibă proliferarea estradiol-stimulată a liniilor celulare ER-pozitive (Wang LH. Suppression of breast cancer by chemical modulation of vulnerable zinc fingers in estrogen receptor. *Nat Med* 2004 ; 10).

Roxana-Georgiana Tauşer

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

STUDIU ASUPRA IMPLICĂRII UNOR FACTORI DE RISC ÎN VALVULOPATIILE DEGENERATIVE

Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală Cardiologică "Ion Enescu"

A STUDY ON THE IMPLICATIONS OF SOME RISK FACTORS IN DEGENERATIVE VALVULAR HEART DISEASES (Abstract): A retrospective study on 223 patients diagnosticated with degenerative heart valvular lesions: 124 women with an average of 74,9 years old and 99 men with an average of 70,1 years old with the lower limit under 50 years old (one woman and one man) and upper limit over 80 years old (22 women and 11 men) reveled that 109 patients (48,8%) had arterial hypertension, 30 patients (13,4%) had diabetes mellitus, and 16 patients (7%) had obesity. Chronic ethylism was present at 89 patients (39,9%), chronic tobacco consumption at 54 patients (24,2%), cholesterol value over 200mg/dl in 99 patients (44%) and triglicerides value over 150mg/dl in 15 patients (6,6%). In the 15 patients with a sever form of aortic stenosis was discovered cholesterol value over 200 mg/dl as well as chronic tobacco consumption and ethylism. **Conclusion** : Degenerative heart valvular disease represents a different process from arteriosclerosis, therefore the conventional risk factors of arteriosclerosis, can not be considered as having the same significance for degenerative heart diseases. **Key words** : RISK FACTORS, DEGENERATIVE VALVULAR HEART DISEASES

Leziunile valvulare cardiace cu caracter degenerativ calcifiant se fac cu atât mai simţite ca prezenţă cu cât media de viaţă creşte, în ţările cu standard economic crescut fiind cele mai frecvente în raport cu alte forme de etiologie a leziunilor valvulare. Istoria naturală a acestui tip de patologie nu este bine cunoscută, iar factorii de risc sunt în studiu. Pornindu-se de la ideea unor similitudini cu ateroscleroza, se cercetează posibila implicare a tuturor factorilor de risc semnificativi pentru ateroscleroză.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul retrospectiv al pacienţilor cu valvulopatii degenerative diagnosticate în cursul internării în perioada 1997-2001, a permis evidenţierea unor aspecte utile.

ANALIZA REZULTATELOR

În cursul celor 5 ani menţionaţi, au fost diagnosticaţi 223 pacienţi cu leziuni valvulare degenerative, reprezentând 19,7% din totalul de 1129 pacienţi cu leziuni valvulare de diverse cauze şi 1,2 % din numărul total de internări (18391 pacienţi). Din aceşti 223 pacienţi, 124 au fost femei cu vârsta medie de 74,9 ani şi 99 au fost bărbaţi cu vârsta medie de 70,1 ani, realizând un raport de 1,2/1, deci cu pondere relativ egală la ambele sexe a leziunilor valvulare degenerative. La ambele sexe, sub vârsta de 50 ani a fost semnalat numai câte un caz cu leziuni valvulare degenerative, iar peste 80 ani au fost semnalate 22 cazuri la femei şi numai 11 cazuri la bărbaţi. Leziunile valvulare degenerative semnalate la aceşti pacienţi au fost reprezentate de stenoza aortică calcifiantă la 139 cazuri (62,3%), insuficienţa aortică la 19 cazuri (8,5%), insuficienţa mitrală la 49 cazuri (21,9%), stenoza mitrală la 10 cazuri (4,4%), restul prezentând boală valvulară aortică sau boală mitrală. Leziunile extensive degenerative au realizat combinaţia hemodinamică stenoză aortică şi insuficienţă mitrală, găsită la 46 cazuri din cele 223 (20,6%). Numai 14 pacienţi erau asimptomatici, fiind descoperiţi cu leziuni valvulare degenerative cu ocazia internării pentru alte tipuri de patologie decât cea cardio-vasculară, restul pacienţilor prezentau diverse tipuri de simptome cardiace, dominate însă de insuficienţa cardiacă, prezentă la 178 cazuri (78%). Din cei 223 pacienţi, 109 pacienţi (48,8%) prezentau hipertensiune arterială cu leziuni ale organelor ţintă compatibile cu stadiul I la 68 pacienţi, cu stadiul II la 22 pacienţi şi cu stadiul III la 19 pacienţi. Diabetul zaharat a fost prezent la 30 pacienţi (13,4%), din care 28 pacienţi cu diabet zaharat tip 2, iar obezitatea a fost semnalată la 16 pacienţi (7%). În privinţa obiceiurilor de viaţă ale pacienţilor cu leziuni valvulare degenerative, s-a semnalat etilismul cronic la 89 pacienţi (39,9%) atât la bărbaţi cât şi la femei şi tabagismul cronic la 54 pacienţi (24,2%) cu pondere la sexul masculin. Analiza modificărilor biologice a arătat prezenţa unui colesterol peste 200mg/dl la 99 pacienţi (44%), fără a se efectua însă lipidograma şi la 15 pacienţi (6,6%) au fost găsite valori ale trigliceridelor peste 150 mg/dl. Combinaţii cumulative ale posibililor factori de risc au fost găsite în variantele: colesterol peste 200 mg/dl + tabagism + etilism cronic la 15 pacienţi, colesterol peste 200 mg/dl + tabagism la 22 pacienţi şi colesterol peste 200 mg/dl + etilism cronic la 33 pacienţi. Gradul de severitate al stenozelor aortice calcifiante, evaluate echocardiografic, a fost analizat în raport cu aceşti parametri consideraţi potenţiali factori de risc. S-a constatat că 15 pacienţi cu stenoză aortică calcifiantă, în formă severă hemodinamic întruneau combinaţia colesterol peste 200 mg/dl + tabagism + etilism cronic. Stenozele aortice calcifiante în formă medie sau uşoară şi combinaţia stenoză aortică cu insuficienţă mitrală au cumulat ca factori de risc colesterol peste 200 mg/dl cu etilism cronic sau cu tabagism cronic. Hipertensiunea arterială a fost prezentă la pacienţii cu stenoze aortice calcifiante în formă medie sau uşoară, la pacienţii cu combinaţia de leziuni valvulare tip stenoză aortică cu insuficienţă mitrală şi la pacienţii cu calcificări ale inelului mitral exprimate prin insuficienţă mitrală. Diabetul zaharat a fost prezent la pacienţii cu aspecte combinate ale leziunilor degenerative valvulare aortice şi ale inelului mitral.

Vârsta de exprimare maximă a leziunilor valvulare degenerative la cazurile analizate este mai mică decât vârsta medie raportată la 80 ani pentru ţările vestice (1). În diverse studii (2,3,4,5,6) vârsta pacienţilor este luată în discuţie ca predictor important şi independent, nu atât ca factor de realizare a valvulopatiilor degenerative ci ca factor de decizie al rezultatelor terapeutice postoperatorii, ţinând cont de faptul că stenozele aortice şi insuficienţele mitrale severe au indicaţie operatorie la vârste la care cumulează factorii de risc. Ocazional s-a constatat prezenţa valvulopatiilor degenerative şi în jurul vârstei de 50 ani, fapt remarcat şi în studiul prezent, dar fără a se putea identifica particularităţi de exprimare. Sexul pacienţilor cu leziuni valvulare degenerative nu a fost considerat ca fiind important sub aspectul evolutiv al leziunilor sau al ponderii acestora cu caracter preferenţial, deşi analiza rezultatelor a arătat că vârsta medie de exprimare maximă a leziunilor valvulare la femei este semnificativ mai mare cu a bărbaţilor. Prezenţa hipertensiunii arteriale la aceşti pacienţi, precedând sau apărând după constituirea leziunilor valvulare degenerative, a fost analizată în literatură datorită frecvenţei de asociere, dar fără a se putea face referiri la implicaţiile şi natura acestei asocieri (6). Nici datele prezentului studiu nu permit concluzii utile în privinţa acestei asocieri. Aceeaşi lipsă de corelaţii s-a remarcat şi în raport cu prezenţa diabetului zaharat şi a obezităţii, prezente de altfel la un număr mic de cazuri. Deşi aceste patologii sunt importanţi factori de risc pentru ateroscleroză, nu au fost semnificativ corelate cu constituirea şi evoluţia leziunilor valvulare degenerative (1,2,6). Cele mai multe argumente sunt în favoarea implicării nivelelor de LDL colesterol posibil în realizarea valvulopatiilor degenerative, dar mai ales în severitatea evoluţiei acestora (3,4). Studiul lui Pohle (4) remarcă că la pacienţii cu LDL colesterol peste 130mg/dl evoluţia stenozelor aortice calcifiante cunoaşte o rată mai rapidă de progresie în raport cu pacienţii cu nivele mai mici de 130mg/dl şi de asemeni se remarcă o progresie comparabilă a calcificărilor coronariene. Studiul lui Peltier (3) face remarca argumentată a semnificaţiei ca predictori independenţi de severitate atât a LDL colesterolului cât şi a fumatului. Analiza pacienţilor prezentaţi în studiu nu permite aprecieri asupra nivelelor de LDL colesterol, dar s-a remarcat, faptul că la cei 15 pacienţi cu stenoză aortică formă severă se întrunea combinaţia colesterol peste 200 mg/dl, etilism şi tabagism cronic. De remarcat faptul că în literatură nu se fac referiri asupra etilismului, deşi acesta este prezent la un număr semnificativ de pacienţi din cei analizaţi, fără a se putea susţine o ipoteză privind implicarea în etiologia sau evoluţia valvulopatiilor degenerative.

CONCLUZII

Analiza tuturor factorilor de risc consideraţi importanţi pentru ateroscleroză, nu oferă argumente satisfăcătoare privind implicarea şi în etiologia şi evoluţia valvulopatiilor degenerative. Având însă în vedere faptul că valvulopatiile degenerative se exprimă cu maxim de frecvenţă în jurul vârstei de 70 ani, analiza acestor factori de risc este importantă pentru implicaţiile în evoluţia bolii ischemice coronariene, care reprezintă un predictor independent al rezultatelor terapeutice în special chirurgicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Rose A. Etiology of valvular heart disease. *Curr Op Cardiol* 1996; 11: 98-113.
2. Leggett M, Otto C. Aortic valve disease. *Curr Op Cardiol* 1996; 11: 120-125.
3. Peltier M, Tribouilloy C, Iannetta-Peltier M, Lesbre J. Low density lipoprotein cholesterol and smoking are independent predictors of severe calcific degenerative aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2000; 21: 302.
4. Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Giesler T, Daniel W, Achenbach S. Influence of LDL cholesterol level on the progression of aortic valve calcification quantified by electron beam tomography. *Eur Heart J* 2001; 22: 569.
5. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. The natural history of asymtomatic severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 1999; 20: 561.
6. Pate G, Mulligan A. Association between hypertension and aortic stenosis. *Eur Heart J* 2001; 22: 309.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

VALORILE NORMALE ALE CONŢINUTULUI MINERAL OSOS DETERMINATE PRIN COMPUTERTOMOGRAFIE CANTITATIVĂ (QCT) LA POPULAŢIA DIN MOLDOVA

Corina Găleşanu[1], M.R. Găleşanu[2], Liliana Moisii[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Endocrinologică
2 Clinica Radiologie-Oncologie

NORMAL BONE MINERAL CONTENT LEVELS DETERMINED BY QUANTITATIVE COMPUTER TOMOGRAPHY (QCT) IN THE POPULATION OF MOLDAVIA (Abstract): Aims: To determine by QCT-BMD the normal osteodensitometric levels in the population of both sexes (18-80 years) from Moldavia districts. Material and method: The study used the BMD (bone mineral density) option of CT PACE GE-CGR (QCT) device which compares the CT levels in the area of interest restricted to the trabecular area of L1-L4 vertebrae with the values of a phantom with different hydroxyapatite concentrations. In order to develop a regional standard, an average of 10 both sexes subjects free of osteoporosis-generating diseases were investigated per each 5-year age group, age range 18 to 80 years, selected at random from the 8 districts of Moldavia. In both genders, data were plotted against age and were analysed with linear regression tests and the evolution curve (age-related) for each gender was drawn. Results: The levels of score Z in both sexes were obtained. The obtained standard may be used as a reference database for the QCT investigation of the spine both in the male and female Romanian population. **Key words**: OSTEODENSITOMETRY, QCT, OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS

QCT (tomografie computerizată cantitativă) este singura metodă de măsurare a BMD (densitate minerală osoasă) prin absorbţiometrie care permite măsurarea directă a densităţii osoase, cu posibilitatea de a face separarea spaţială a osului trabecular cu turnover osos rapid, de osul cortical, mai puţin responsiv, spre deosebire de celelalte metode absorbţiometrice (DPA şi DXA) care măsoară osul integral (compactă plus spongioasa vertebrală). Această înaltă performanţă a QCT este datorată capacităţii scanării 3D (tridimensionale), care permite o separare între osul trabecular, foarte activ, de celelalte structuri osoase (1-7).

Relaţia dintre pierderea osoasă şi vârstă este mai marcată la femei decât la bărbaţi şi ea începe la ambele sexe la 25 de ani şi este progresivă, odată cu înaintarea în vârstă. La femei, pierderea masei osoase vertebrale începe în decada a III-a şi este accelerată după menopauză cu o rată de -0,75% pe an. La bărbaţi, pierderea începe mai devreme (decada a II-a) şi evoluează liniar cu o rată de -0,30% pe an. La vârsta de 50 de ani, 10% din masa osoasă este pierdută la nivel vertebral. Rata pierderii osoase nu este total comparabilă între diferiţi indivizi, analiza regresională a ratei demonstrând un subgrup cu o pierdere mai rapidă sau mai lentă a masei osoase (deviaţia standard = SD) (8-13).

Diferenţe geografice, antropologice şi habituale pot fi factori importanţi în dezvoltarea şi modificarea BMD la diferite

populaţii, de diferite rase şi etnii. Ample studii populaţionale longitudinale şi transversale, efectuate pe loturi semnificative de subiecţi fără acuze de boli osteoporozante, au încercat să reprezinte prin trasarea curbelor evoluţiei normale a pierderilor de os, valorile normale ale fiecărei vârste, pe cele două sexe, folosind diferite metode de osteodensitometrie la diferite rase şi etnii (14-20). Valorile obţinute se compară cu normativele cele mai apropiate, preferabil naţionale sau cel puţin regionale.

Cea mai cunoscută bază de date cu valori normale pentru QCT a fost creată de UCSF (University of California, San Francisco) sub numele de „Normative data base" în 1988. Valorile mediu-normale pentru fiecare an de vârstă (18-85) separat pe fiecare sex, la rasa caucasiană, au fost obţinute prin SEQCT (Simple Energy Quantitative CT) la nivelul coloanei lombare, BMD fiind exprimat în mg/cmc. S-au adăugat treptat nomograme pe baza explorării QCT pentru diferite etnii elaborate de institute de profil din Germania, Islanda, Italia, Ungaria, Japonia şi altele (21-23).

Prezentul studiu, efectuat de noi, se referă exclusiv la metoda QCT de cuantificare a densităţii minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru determinarea valorilor normale ale conţinutului mineral osos al coloanei vertebrale la populaţia autohtonă, în studiul nostru, am folosit opţiunea BMD a sistemului CT-Pace-General Electric. Metoda QCT se bazează pe principiul tomodensitometriei (tomografie computerizată). Coloana vertebrală se scanează din profil, câte trei secţiuni pentru fiecare vertebră simultan cu scanarea fantomului de calcium-hidroxiapatită (având diferite densităţi), aşezat sub coloana examinată.

Valorile, exprimate în unităţi Hounsfield (HU) sunt determinate în teritoriul trabecular al corpilor vertebrali studiaţi (de regulă L1-L4) într-un volum circumscris (ROI = regiunea de interes) de aproximativ 3 cmc os trabecular. Valorile obţinute sunt comparate automat pentru fiecare corp vertebral cu valorile echivalente din fantom, se face media valorilor pentru toţi corpii vertebrali examinaţi şi se exprimă conţinutul mineral osos în mg/cmc echivalent hidroxiapatită.

Pentru elaborarea unui normativ pentru ţara noastră am explorat prin QCT corpii vertebrali L1-L4 la un număr de 147 femei şi 140 bărbaţi, cel puţin câte 10 subiecţi pentru fiecare grupă de 5 ani vârstă, între 18-75 ani (femei) şi 18-80 ani (bărbaţi), selectaţi aleatoriu, din cele 8 judeţe ale Moldovei, la persoane fără maladii osteoporozante. S-au exclus pacientele ooforectomizate sau subiecţii aflaţi sub tratament antirezorbtiv sau după imobilizări de durată. Diferenţele de mediu geografic şi variaţiile etnografice între diferitele judeţe au permis obţinerea unui lot omogenizat

TABELUL I
Valorile medii ale densităţii osului trabecular vertebro-lombar

VÂRSTA	mg/cmc	VÂRSTA	mg/cmc
18	202,8	18	208,2
20	184,3	20	208,7
25	157,4	25	196,7
30	165,4	30	176,2
35	174,9	35	170,1
40	157,1	40	161,2
45	144,9	45	137,1
50	112,9	50	130,1
55	104,1	55	120,8
60	87,4	60	116,2
65	80,7	65	112,4
70	77,5	70	80,7
75	74,8	75	76,1

Femei Bărbaţi

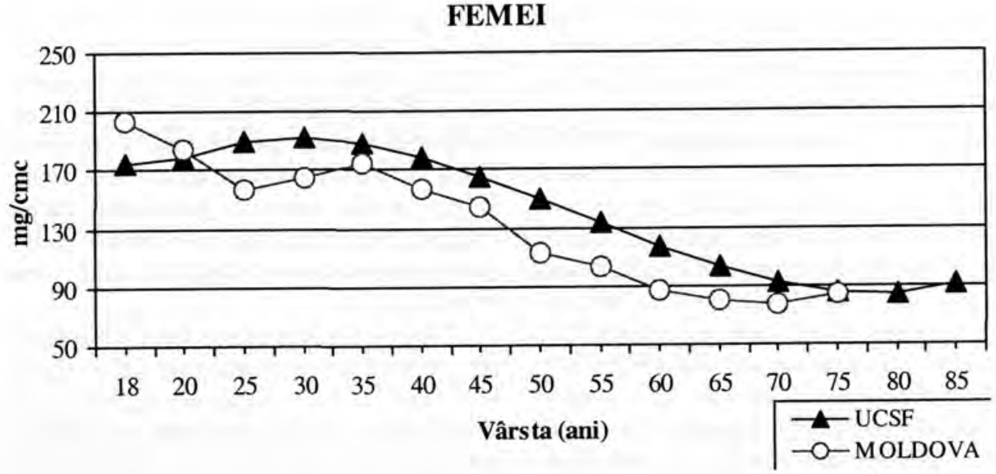


Fig. 1. Curba valorilor BMD (QCT) medii normale (comparativ cu USCF)

pentru fiecare lot de vârstă investigat, ceea ce ar permite calculul scorului Z după OMS.

REZULTATE

Datele obţinute la ambele sexe au fost analizate prin teste de regresie liniară şi curba evolutivă a fost trasată grafic şi au fost prezentate prima oară în anul 1993 la Congresul European de Radiologie (24). Ulterior am operat unele modificări după mărirea numărului de subiecţi examinaţi, pentru creşterea semnificaţiei statistice (tabelul I).

Trasarea curbelor în comparaţie cu cele ale UCSF arată unele diferenţe semnificative (fig. 1 şi 2). Conţinutul mineral echivalent, la femei, se înscrie pe o curbă aproximativ paralelă cu cea americană, dar cu valori diminuate cu 1,03-19,45% (în medie -9,45%). O intersecţie a celor două curbe, cu inversare de valori, apare la grupa de vârstă 18-20 ani, unde lotul nostru de femei are valori cu 13,88% mai mari.

La bărbaţi, valorile noastre se înscriu cu 13,24% în medie, sub valorile UCSF, cu variaţii între -8,77% la grupele de vârstă 18-20 şi 21-25 ani şi mai mici cu 25% la grupa de vârstă 71-80 ani.

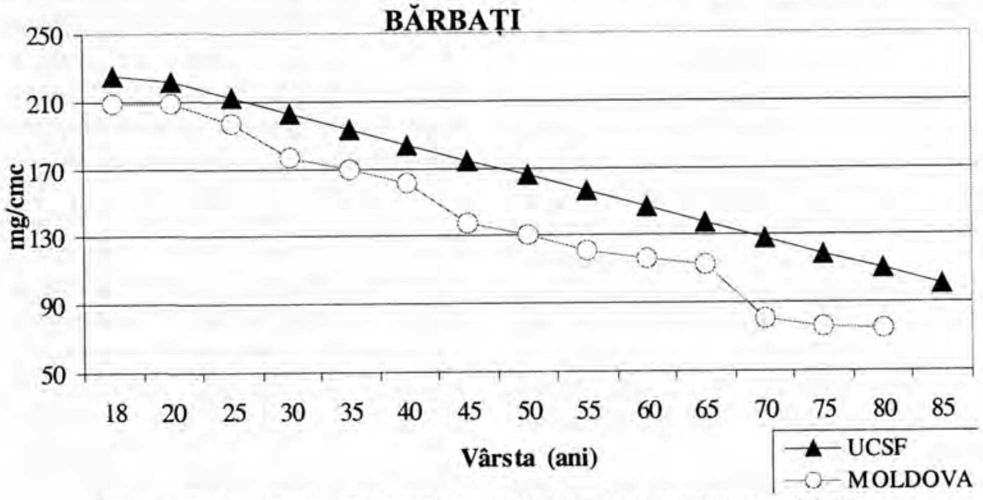


Fig. 2. Curba valorilor BMD (QCT) medii normale (comparativ cu USCF)

DISCUŢII

Valorile obţinute pentru populaţia din judeţele Moldovei, la nivel de os trabecular al coloanei lombare, se aliniază cu cele ale normativului pentru ţările central - europene exceptând standardul german, care se apropie mai mult de cel al SUA.

CONCLUZII

Baza de date de referinţă pe grupe de vârstă, pentru investigaţiile QCT la nivelul coloanei vertebrale, pentru ambele sexe, în cadrul populaţiei din Moldova poate fi folosită ca normativ pentru întreaga noastră populaţie autohtonă ţinând seama de parametrii etnografici şi condiţiile socio-economice relativ omogenizate la nivel naţional.

BIBLIOGRAFIE

1. Găleşanu C. *Role of bone densitometry (BMD) in the diagnosis and treatment fellow up of osteoporosis of endocrin origin*. Dissertation, Ed UMF „Gr.T. Popa" Iaşi, 1996.
2. Bergot G, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet MH, Kuntz D. Mesure de la densité osseuse vertébrale. Tomodensitométrie quantitative ou absorbtiométrie biphotonique? *J Radiol* 1993 ; 74 : 195-204.
3. Block JE, Smith R, Glueer CC, Steiger P, Ettinger B, Genant HK. Models of spinal trabecular bone loss as determined by quantitative computed tomography. *J Bone Min Res* 1989 ; 4 : 249-257.
4. Braillon P, Duboeuf F, Meary MF et al. Lumbar vertebrae mineral content in women. Normal values obtained using quantitative digital radiography. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1989 ; 56 : 589-592.
5. Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1980 ; 4 : 493-500.
6. Genant HK, Block JE, Steiger P et al. Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis. *Semin Nucl Med* 1987 ; 17 : 316-333.
7. Steiger P, Block JE, Steiger S et al. Spinal bone mineral density measured with quantitative CT : effect of region of interest, vertebral level, and technique. *Radiol* 1990 ; 175 : 537-543.
8. Cummings Sr, Parfitt AH. Bone density regression to the mean and the individual patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 4001-4002.
9. Davis JW, Ross PD, Wasnich RD et al. Comparison of cross-sectional and longitudinal measurements of age-related changes in bone mineral content. *J Bone Miner Res* 1989 ; 4 : 351-357.
10. Löfman O, Larsson L, Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis : reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *J Clin Densitom* 1999 ; 3 : 177-186.
11. Mosekilde LL, Mosekilde LL. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. *Bone* 1990 ; 11 : 67-73.
12. Palummeri E, Girasole G, Davoli L et al. Changes in bone mass with age. Transversal stųdy on a female population using photon densitometry. *Minerva Med* 1987 ; 78 : 809-814.
13. Rodin A, Murby B, Smith MA et al. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur : a study of 225 Caucasian women. *Bone* 1990 ; 11 : 1-5.
14. Evers SE, Orchard JW, Haddad RG. Bone density in postmenopausal North American Indian and Caucasian females. *Hum Biol* 1985 ; 57 : 719-726.
15. Lakatos P, Krasznai I, Vargha P et al. Changes with aging in the bone mineral content of the lumbar spine and femoral neck in healthy women in Hungary. *Acta Med Hung* 1989 ; 46 : 73-83.
16. Manisal M, Özaksay D, Yilmaz E et al. Bone mineral density reference values in the normal female and male population of Izmir, Turkey. *Eur Radiol* 2003 ; 13 : 157-162.

17. Norimatsu H, Mori S, Uesato T et al. Bone mineral density of the spine and proximal femur in normal and osteoporotic subjects in Japan. *Bone Miner* 1989 ; 5 : 213-222.
18. Pocock AA et al. Bone mineral density in Australia compared with the United States. *J Bone Mineral Research* 1988 ; 3 : 601-604.
19. Rogucka E, Bielicki T, Welon Z, Medras H, Susanne C. Variation in bone mineral density in adults in Poland : age and sex differences. *Ann Hum Biol* 2000 ; 27 : 139-148.
20. Thoo Fl, Chng SM, Lam KS, Lee JB, Tan MC, Teh HS, Khoo TK. To establish the normal bone mineral density reference database for the Singapore male. *Ann Acad Med Singapore* 2002 ; 31 : 21-25.
21. Gudmundsdottir H, Jonsdottir B, Kristinssen S et al. Vertebral bone density in Icelandic women using quantitative computed tomography without an external reference phantom. *Osteoporosis Int* 1993 ; 3 : 84-89.
22. Gugliemi G, Giannatempo GM, Blunt BA et al. Spinal bone mineral density by quantitative computed tomography in a normal Italian population. *Eur Radiol* 1995 ; 5 : 269-275.
23. Montag M, Peters P E. Computertomographishe Mineralsalzbestimmungen am Lendenwirbelkörper. *Röntgenstrahlen* 1987 ; 58 : 14-17.
24. Gălęşanu MR, Gălęşanu C, Tarcău L. Set up of normative data of QCT spinal trabecular bone densities calcium hidroxyapatite equivalence in Romania. 8th European Congress of Radiology, Springer International, 1993 : 370.

NOUTĂŢI

MONITORIZAREA DINAMICII PROTEOMULUI *IN VIVO*

Se conturează o serie de tehnici experimentale moderne care permit vizualizarea direct în celula vie a proceselor dinamice caracteristice proteomului (localizare intracelulară a proteinelor, turnover, modificări covalente post-translaţionale, interacţiunea cu alte biomolecule, dependenţa de ciclul celular şi condiţiile de mediu etc.), precum şi descifrarea consecinţelor modificărilor de dinamică proteică asupra perturbării căilor metabolice. Spre exemplu, tehnica bazată pe transferul, sub acţiunea alchil-guanil-transferazei umane, al derivatului benzilic al unui compus chimic fluorofor din poziţia O^6 a guaninei pe un rest de cisteină de pe suprafaţa proteinei de interes, conduce la ataşarea prin legătură stabilă tioeterică a unei etichete fluorescente. O altă metodă apelează la eticheta peptidică Cys-Cys-X-X-Cys-Cys, capabilă să reacţioneze cu derivatul biarseniat al compusului fluorofor (fluoresceină, resorufin etc.) formand un complex stabil cu randament cuantic superior, folosit pentru detecţia şi localizarea proteinelor *in vivo*. Conjugarea nanoparticulelor semiconductoare capabile să emită radiaţii fluorescente la anumite lungimi de undă ("quantum dots") cu anticorpi specifici pentru proteina de vizualizat se distinge ca un instrument valoros în analiza simultană a localizărilor şi concentraţiilor proteinelor în diverse tipuri de celule. Dinamica formării complexelor proteice beneficiază de testul PCA ("protein fragment complementation assay") al cărui principiu constă în : fuzionarea separată a fragmentelor complementare ale unei enzime reporter la proteinele ce vor alcătui complexul ; interacţiunea celor două proteine de interes aduce în proximitate fragmentele complementare ale enzimei şi favorizează adoptarea configuraţiei active 3D a acesteia (Michnick SW. Proteomics in living cells. *DDT* 2004 ; 9 (6)).

Roxana-Georgiana Tauşer

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

EVIDENŢIEREA IMUNOHISTOCHIMICĂ A CELULELOR CARACTERISTICE INFLAMAŢIEI CRONICE ÎN ACNEEA POLIMORFICĂ JUVENILĂ

Daciana Brănişteanu[1], Corina Cianga[2], P. Cianga[3], Zenaida Petrescu[1], E. Carasevici[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Dermatologică
3 Disciplina Imunologie
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina Imunologie

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVIDENCE OF CHRONIC INFLAMMATION IN ACNE VULGARIS (Abstract) : The etiology and pathogenesis of *acne vulgaris* are not yet completely understood. Therefore we have investigated 5 patients with different clinical forms of disease, including the rare form of *acne fulminans*. Taking into consideration the four factors that are currently incriminated in the development of acne, sebaceous hypersecretion, hyperkeratosis of the pilosebaceous infundibulum, bacterial colonisation and perifollicular inflammation, we have focused our study on a set of cells involved in the chronic inflammatory process. We have evidenced by immunohistochemistry methods, using appropriate monoclonal antibodies, the presence of T lymphocytes and macrophages, while the B cells could be evidenced only in the severe forms. We were also interested to investigate the occurrence of new capillary formation, as an accompanying phenomenon of the inflammatory process. The presence and histological distribution of these cells highly supports the hypothesis that the mechanisms underlying the development of acne vulgaris belong to the Delayed Type Hypersensitivity. **Key words :** ACNE VULGARIS, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, LYMPHOCYTES, MACROPHAGES

Acneea polimorfică juvenilă este o dermatoză cronică a foliculului pilosebaceu, foarte frecventă la pubertate şi adolescenţă. Deşi etiopatogenia bolii nu este în totalitate elucidată, se descriu mai mulţi factori ce ar juca un rol important în apariţia şi evoluţia afecţiunii. Comparativ cu indivizii non-acneici, la acneici se evidenţiază mai frecvent hipertrofia glandelor sebacee şi hipersecreţia de sebum, (1,2) ; totuşi se pare că, singură, hiperseborea nu poate fi responsabilă pentru apariţia acneei. Alţi factori frecvent incriminaţi în etiopatogenia acestei boli sunt hiperkeratinizarea foliculului pilosebaceu, în special în zona infundibulară şi comedogeneza (3,4), asociate cu secreţia de androgeni şi cu modificări în biochimia sebumului, bogat în scualeni (5) şi sărac în acizi graşi, în special în acid linoleic (6). Microorganismele care colonizează foliculul pilosebaceu, denumite şi triada acneei, sunt reprezentate de *Propionibacterii*, *Micrococcaceae* (7) şi *Pityrosporum orbiculare* (1). Propionibacteriile sunt bacterii difteroide, gram-pozitive, anaerobe şi aerotolerante. *P. acnes* colonizează foliculii pilosebacei începând cu vârsta de 10 - 12 ani şi este prezent în 75% din comedoane. (8). El joacă rolul cel mai important în acnee (9), aspect susţinut, pe de o parte, de prezenţa bacteriei în număr mare în foliculii pilosebacei la acneici (4) şi, pe de altă parte, de diminuarea dramatică a *P. acnes* în urma terapiei antimicrobiene, fenomen ce conduce la ameliorarea evidentă a leziunilor inflamatorii ce însoţesc afecţiunea (10). Prezenţa bacteriilor şi a enzimelor eliberate de acestea, care determină modificări locale sau funcţionează ca factori pro-inflamatori (11), determină dezvoltarea unei reacţii inflamatorii perifoliculare, a cărei severitate pare să se coreleze cu gravitatea formelor de acnee. Infiltratul celular inflamator este dominat de macrofage şi limfocite, în special limfocite T, argument ce pledează pentru caracterul cronic al inflamaţiei şi pentru dominanţa răspunsului imun de tip celular în aneea vulgară.

Studiul prezent a urmărit investigarea reacţiilor inflamatorii asociate leziunilor caracteristice acneei şi identificarea tipurilor celulare ce intervin în declanşarea şi modularea acestor reacţii. Totodată, am urmărit şi evidenţierea procesului de angiogeneză, ca aspect important în evoluţia inflamaţiei cronice.

MATERIALE ŞI METODĂ

Lotul de pacienţi. Cazuistica a fost reprezentată de 5 pacienţi, diagnosticaţi în Clinica Dermatologică din Iaşi cu acnee vulgară, cu vârsta cuprinsă între 16 şi 26 de ani, 4 femei şi un bărbat. Din punct de vedere al tipului clinic şi al severităţii acneei, cazurile au fost clasificate astfel:

- 2 paciente (de 16 şi respectiv 23 de ani) cu acnee endocrină severă, papulo-pustuloasă şi nodulară, evoluând în contextul unui sindrom al ovarelor micropolichistice (SOMPK);
- o pacientă de 23 de ani cu acnee papulo-pustuloasă moderată şi SOMPK;
- o pacientă de 16 ani cu acnee papulo-pustuloasă moderată;
- un pacient de 19 ani cu acnee severă, nodulo-chistică.

Imunohistochimie. Studiul imunohistochimic s-a realizat pe secţiuni la parafină provenite din biopsiile cutanate recoltate printr-o tehnică în trei timpi (12). Etapele iniţiale au constat în deparafinarea şi rehidratarea secţiunilor, demascarea situsurilor antigenice prin incubare în soluţie de demascare (Target Retrieval Solution-Dako, Denmark), 20 de minute la 98°C şi inhibarea peroxidazei endogene, prin incubare în H_2O_2, 3%, 5 minute, la temperatura camerei.

Tehnica aplicată a presupus incubarea probelor cu anticorpi primari specifici pentru antigene exprimate la nivelul celulelor epiteliale (Ac anti-Cytokeratină, clona MNF116, Dako, Denmark) (13,14), a limfocitelor T (Ac anti-CD3, polyclonal rabbit anti-human, Dako, Denmark) (15), a limfocitelor B (Ac anti-CD20, clona L26, Dako, Denmark) (16), a sistemului fagocitic monocit/macrofag, (Ac anti-CD68, clona PG-M1, Dako, Denmark) (17) şi a celulelor endoteliale (Ac anti-CD34 II, clona QBEnd10, Dako, Denmark) (18). Diluţia anticorpilor primari şi timpii de incubare cu aceştia au fost diferiţi, în concordanţă cu instrucţiunile producătorului.

Au urmat o incubare cu un anticorp secundar (anti-şoarece, anti-iepure, LSAB kit, Dako, Denmark), biotinilat, 10 minute la temperatura camerei şi o incubare cu complexul enzimatic streptavidină-peroxidază (LSAB kit - Dako, Denmark), 10 minute la temperatura camerei. Activitatea enzimatică a fost evidenţiată cu diaminobenzidină activată extemporaneu (DAB/H_2O_2), 12-15 minute la temperatura camerei, urmată de contracolorare cu hematoxilină.

Secţiunile au fost investigate cu un microscop Nikon şi prezenţa marcării specifice a fost evidenţiată prin apariţia unui precipitat brun, cu localizare membranară (CD3 şi CD20) sau citoplasmatică (citokeratine, CD68, CD34 II), corespunzătoare localizării antigenului identificat. Marcarea specifică a celulelor epiteliale de către anticorpul anti-citokeratine a fost evaluată calitativ, pozitiv versus negativ, pentru diferite tipuri de formaţiuni epiteliale sau de leziuni prezente la nivelul biopsiilor cutanate. Am stabilit trei grade de apreciere a intensităţii coloraţiei pentru citokeratine: + (intensitate slabă), ++ (intensitate medie) şi +++ (intensitate mare). Evaluarea infiltratului inflamator s-a realizat pentru fiecare coloraţie în parte, prin numărarea celulelor marcate şi exprimarea rezultatelor ca procent din totalul celulelor prezente pe un câmp microscopic.

Alte secţiuni au fost supuse aceluiaşi protocol de lucru, cu excepţia etapei de incubare cu anticorpii primari, care au fost înlocuiţi cu anticorpi de acelaşi izotip, dar cu specificităţi irelevante, constituind controalele negative ale tehnicii.

REZULTATE

Anticorpul anti-Cyt utilizat prezintă specificitate pentru citokeratinele 5, 6, 8, 17 şi probabil 19 (13,14). În toate cazurile studiate, coloraţia pentru citokeratine a fost prezentă la nivelul keratinocitelor epidermice, la nivelul celulelor foliculului pilosebaceu, ale glandelor sebacee şi sudoripare apocrine. Intensitatea coloraţiei a fost crescută (+++) la nivelul celulelor de susţinere ale acinilor sebacei hipertrofiaţi (fig. 1), ceea ce ar putea sugera un nivel mai mare de expresie. În foliculul pilosebaceu, în zona infrainfundibulară, keratinocitele diskeratozice, vacuolizate par să fie mai puţin colorate (+) (fig. 2). Comedoanele, întâlnite în acneea vulgară, prezintă coloraţie pentru citokeratine numai la nivelul peretelui folicular (fig. 3).

Infiltratul inflamator perifolicular din derm este dominat de celule CD3+ (limfocite T) şi de celule CD68+ (celule ale sistemului fagocitic mononuclear), ceea ce susţine ipoteza implicării reacţiei de hipersensibilitate de tip IV (întârziată) în patogenia acneei. Am remarcat că numărul ambelor tipuri de celule pare să fie direct proporţional cu severitatea formei de acnee. În formele severe, celulele CD3+ reprezintă 40-50% din totalul celulelor din infiltratele inflamatorii perifoliculare (fig. 4). În acneea nodulo-chistică, macrofagele sunt localizate în imediata vecinătate a peretelui foliculului dilatat şi rupt, iar unele dintre ele se prezintă ca celule epitelioide şi celule gigante (fig. 5), argument suplimentar pentru reacţia de hipersensibilitate mediată celular, ca mecanism patogenic major în acneea vulgară.

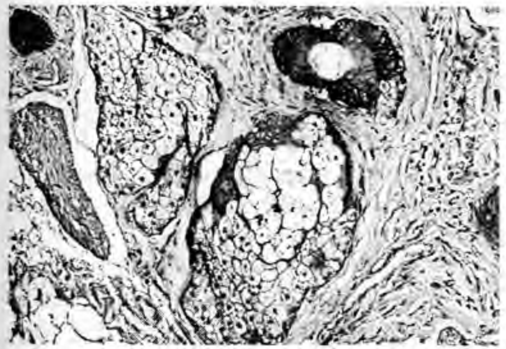


Fig. 1. Foliculi pilosebacei. Marcare intensă pentru citokeratine la nivelul celulelor de susţinere ale acinilor sebacei hipertrofiaţi (x 200)

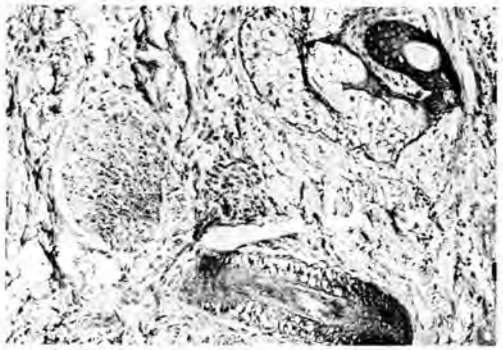


Fig. 2. Folicul pilosebaceu. Keratinocitele diskeratozice, vacuolizate de la nivelul zonei infrainfundibulare prezintă coloraţie slabă pentru citokeratine (x 200).

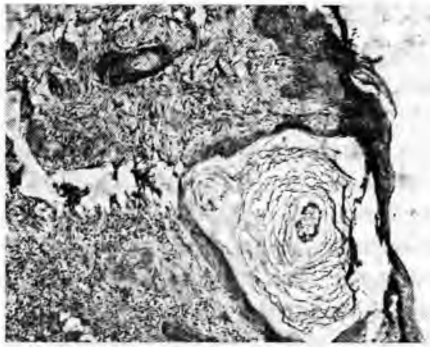


Fig. 3. Coloraţie pentru citokeratine prezentă numai la nivelul peretelui folicular al comedonului

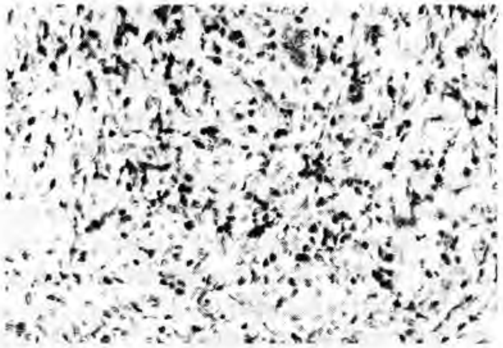


Fig. 4. Infiltrat inflamator perifolicular dominat de limfocite T (celule CD3 pozitive) (x 200)

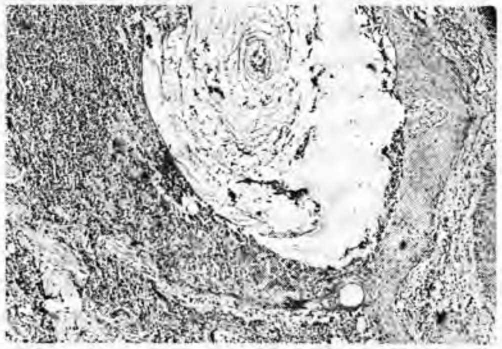


Fig. 5. Perete folicular dilatat şi rupt, înconjurat de celule CD68 pozitive (macrofage cu aspect epitelioid si de celule gigante) (x 200)

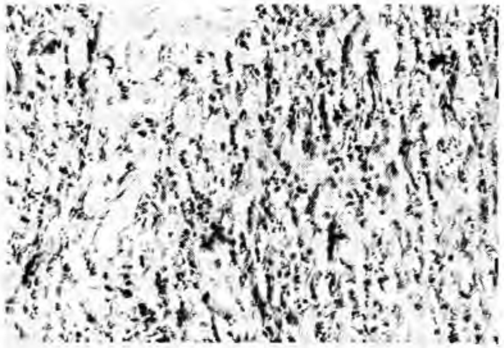


Fig. 6. Celule CD20 pozitive (limfocite B) prezente numai în formele severe de acnee (x 200)

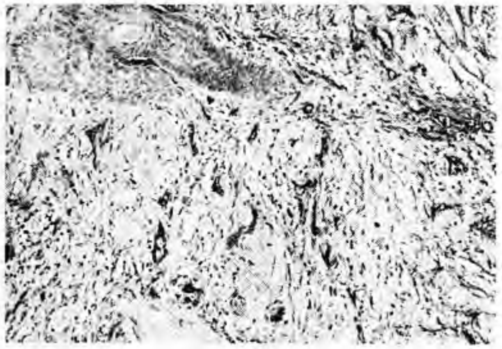


Fig. 7. Reacţie inflamatorie cronică însoţită de angiogeneză (celule marcate pozitiv pentru CD34 II) (x 200)

Celulele CD20+ (limfocitele B) au fost evidenţiate, în număr redus (<20 celule pe întreg infiltratul inflamator), numai în formele severe de acnee, (ex. nodulo-chistică) (fig. 6).

Reacţia inflamatorie cronică, caracteristică leziunilor din acnee, se însoţeşte şi de angiogeneză. Prin coloraţie specifică pentru celulele endoteliale, studiul nostru a evidenţiat prezenţa de vase sanguine în jurul foliculilor pilosebacei, în interiorul infiltratului inflamator sau perichistic (fig. 7).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Acneea vulgară este o afecţiune multifactorială a foliculului pilosebaceu, care interesează cel mai frecvent adolescenţii şi adulţii tineri. În patogenia acneei au fost implicaţi patru factori majori. Hiperkeratinizarea reprezintă o caracteristică precoce a acneei ce, frecvent, precede inflamaţia şi se asociază cu hiperproliferarea ductală şi obstrucţia foliculului sebaceu. Aceste procese par să fie controlate direct de o serie de factori, dintre care cei mai importanţi sunt androgenii, retinoizii, compoziţia sebumului şi unele citokine (19). Hipertrofia glandelor sebacee şi hipersecreţia de sebum (aflată, de asemenea, sub controlul androgenilor) sunt alţi factori cu rol important în patogenia acneei (1,2). Aceste modificări favorizează colonizarea unităţii pilosebacee de către *Propionibacterium acnes* (4,9), ceea ce va determina dezvoltarea unei reacţii inflamatorii perifoliculare. Keratinocitele şi sebocitele de la nivelul foliculului colonizat de bacterii se pot comporta ca şi celule prezentatoare de antigen, având, în acest fel, un rol major în iniţierea şi perpetuarea activării celulelor sistemului imun, atât a componentelor sale nespecifice (PMN, monocite/macrofage) (20), cât şi a celor specifice, în special a limfocitelor T. Studii recente au demonstrat ca *P. acnes* exercită efecte directe antigenice şi mitogenice asupra limfocitelor T, stimulându-le proliferarea, *in vitro* şi *in vivo*. (21).

Rezultatele studiului nostru au evidenţiat acumularea importantă de celule ale sistemului imun la nivelul leziunilor din acnee şi coloraţiile specifice utilizate au identificat fenotipul acestor celule. Infiltratul inflamator perifolicular este dominat de limfocite T (celule CD3+) şi de macrofage (celule CD68+), unele dintre ele cu aspect de celule epitelioide sau celule gigante, în concordanţă cu rezultatele altor studii (22). Prezenţa vaselor de neoformaţie, evidenţiate în număr mare în interiorul infiltratului inflamator, în jurul foliculului pilosebaceu şi perichistic reprezintă un argument important pentru caracterul cronic al inflamaţiei ce însoţeşte leziunile din acnee. Aceste aspecte, evidenţiate în studiul prezent, susţin ipoteza conform căreia mecanismele hipersensibilităţii de tip întârziat sunt implicate în patogeneza acneei polimorfe juvenile.

BIBLIOGRAFIE

1. Caro I. Acne vulgaris: recent advances in pathogenesis and treatment. *J Family Practice* 1977 ; 5 (5): 747-751.
2. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ. Psychological factors affecting self-excoriative behavior in women with mild-to-moderate facial acne vulgaris. *Psychosomatics* 1996 ; 37 (2): 127-130.
3. Chivot M. L'acné : phisiopathologie et clinique. *Rev Prat* 1993 ; 43 (18) : 2329-2336.
4. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest-Dermatol* 1996 ; 106 (1) : 176-182.
5. Thiboutot DM. An overview of acne and its treatment. *Cutis* 1996 ; 57 (1-Suppl) : 8-12.
6. Kellum RE, Strangfeld K. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis : fatty acids of human surface triglycerides from patients with or without acne. *J Investig Dermatol* 1972 ; 58 : 315-318.
7. Holland KT, Cunliffe WJ, Roberts CD. Acne vulgaris : an investigation in to the number of anaerobic diphteroids and members of the Micrococcaceae in normal and acne skin. *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 623-626.
8. Holland KT, Cunliffe WJ, Roberts CD. The role of bacteria in acne vulgaris : a new approach. *Clin Experim Dermatol* 1978 ; 3 : 253-257.
9. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Investig Dermatol* 1975 ; 65 : 382-387.
10. Cunliffe WJ. Appropriate treatment of acne : P.acnes and inflammation. *Taking Action Against Acne* 1992 ; 12 : 1-6.
11. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes : implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995 ; 63 (8) : 3158-3165.

12. Giorno R. A comparison of two immunoperoxidase staining methods based on the avidin-biotin interaction. *Diag Immunol* 1984 ; 2 (3) : 161-166.
13. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins : patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982 ; 31 : 11-24.
14. Prieto VG, Lugo J, McNutt NS. Intermediate-and low-molecular-weight keratin detection with the monoclonal antibody MNF116. An immunohistochemical study of 232 paraffin-embedded cutaneous lesions. *J Cutan Pathol* 1996 ; 23 : 234-241.
15. Jacobs H. Pre-TCR/CD3 and TCR/CD3 complexes : decamers with differential signalling properties. *Immunol Today* 1997 ; 18 : 565-569.
16. Norton AJ, Isaacson PG. Monoclonal antibody L26 : An antibody that is reactive with normal and neoplastic B lymphocytes in routinely fixed and paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol* 1987 ; 40 : 1405-1412.
17. Falini B, Flenghi L, Pileri S, et al. PG-M1 : a new monoclonal antibody directed against a fixative-resistant epitope on the macrophage-restricted form of the CD68 molecule. *Am J Pathol* 1993 ; 142 (5) : 1359-1372.
18. Dercksen MW, Daams GM, de Haas M, von dem Borne AEGK, van der Schoot CE. M10.2. Characterization of the CD34 cluster. In : Schlossman SF et al. eds. *Leucocyte Typing V. White Cell Differentiation Antigens*. Oxford-New York-Tokyo : Oxford University Press, 1995, 850-853.
19. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis : some aetiological, clinical and therapeutical strategies. *Dermatol* 2003 ; 206 (1) : 11-16.
20. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatol* 2003 ; 206 (2) : 96-105.
21. Jappe V, Ingham E, Henwood J, Holland KT. Propionibacterium acnes and inflammation in acne ; P. acnes has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 (2) : 202-209.
22. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003 ; 121 (1) : 20-27.

NOUTĂŢI

EFECTELE ADMINISTRĂRII ORALE DE LUNGĂ DURATĂ A MICROCAPSULELOR CU TIROZINAZĂ ASUPRA MENŢINERII UNOR NIVELURI SERICE SCĂZUTE ALE TIROZINEI LA ŞOBOLANI

Melanomul este un cancer al pielii cu o frecvenţă din ce în ce mai mare, pentru care nu există încă un tratament eficient. S-a observat că administrarea orală a microcapsulelor cu tirozinază la şobolani determină o scădere selectivă a nivelului tirozinei. S-au administrat zilnic doze cu tirozinază microîncapsulată astfel : o doză/zi, 2 doze/zi şi 3 doze/zi pe o perioadă de până la 22 zile. Administrarea a 3 doze/zi a determinat o scădere a nivelului tirozinei la grupul testat cu 68,8% faţă de grupul de control, până în ziua a 4-a, urmată apoi de o scădere cu 52,6%, rămânând la acest nivel până în ziua 22. Acest nivel este asemănător cu cel citat în alte lucrări, obţinut în urma unor diete restrictive în tirozină ceea ce a avut ca rezultat o supresie a creşterii melanomului. Cu toate acestea, faţă de dieta restrictivă, administrarea orală a microcapsulelor cu tirozinază nu a înregistrat efecte adverse, diferenţe în greutate (creştere în greutate) comparativ cu grupul de control. Această abordare poate fi, de asemenea, utilizată pentru scăderea nivelului seric al tirozinei în cazuri de hipertirozinemie (Yu B, Chang TM. Effects of long-term oral administration of polymeric microcapsules containing tyrosinase on maintaining decreased systemic tyrosine levels in rats. *J Pharm Sci* 2004 ; 93 (4) : 831-837).

Carmen Gafiţanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2004 – vol. 108, nr. 2

MOARTEA SUBITĂ DIN INTOXICAŢIA CU ORGANOFOSFORICE. UN MECANISM FIZIOPATOLOGIC NEEXPLICABIL ?

O. Petriş [1], Felicia Gradinariu [2], M. Totolin [3], J. Hurjui [4],
M. Frasin [1], Cătălina Lionte [1], Cristina Bologa [1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa"
Facultatea de Medicină
1 Clinica Medicală a Spitalului de Urgenţe
Facultatea de Medicină Stomatologică
4 Clinica Medicală a Spitalului CFR
Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Iaşi
2 Secţia de Medicina Muncii
3 Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iaşi

SUDDEN DEATH IN ORGANOPHOSPHORIC POISONING - AN UNACCOUNTABLE PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISM ? (Abstract) : Sudden death related in literature to appear in IV-th – VIII-th day from organophosphoric intoxication does not have an unanimous accepted phisiopathologic explanation. **Purpose** : pharmacodinamic study of trichlorfon at myocardic level in acute experiment. **Material and method** : gascromatografic determination of myocardic trichlorfon quantity in an experiment on white, male Wistar rats, daily sacrificed for the heart, until the tenth day from an digestive administration of a dose of 200mg/kg trichlorfon. **Results** (mcg/g myocardic tissue) : I day = 8, II day = 13,63, III day = 15, IV day = 18,96, V day = 19,6, VI day = 20,83, VII day = 21,21, VIII day = 21,33, IX day = 19,69, X day = 19,41. **Conclusions** : it is sugested an organophosphoric direct toxic mechanism, through the achivement over the time, by accumulation,of an certain level of myocardial concentration. **Key words** : ORGANOPHOSPHORATES, TRICHLORFON, GASCROMATOGRAPHY

Intoxicaţia cu substanţe organofosforice (SOF) continuă să reprezinte o importantă problemă medicală (1), prin întrebuinţările casnice contra insectelor, prin încă larga lor utilizare în agricultura ţărilor subdezvoltate şi a celor în curs de dezvoltare, sau prin ameninţările teroriste în care aceste substanţe sunt utilizate drept arme chimice (exemplu atentatul cu Sarin din metroul din Tokio - 1995).

Substanţele organofosforice îşi exercită efectul toxic, în principal, prin inhibarea colinesterazelor cu acumularea în exces de acetilcolină (2). Acest mecanism toxicologic (3) nu explică însă pe deplin manifestările descrise la cazurile de intoxicaţie cu substanţe organofosforice, în literatură fiind incriminate şi alte mecanisme asociate : blocarea şi a altor esteraze (exemplu : neuresteraza specifică, incriminată în patologia sindromului intermediar), efecte pe stresul oxidativ etc.

Un comportament clinic particular a fost semnalat la unele cazuri de intoxicaţie cu organofosforice. Au fost astfel descrise morţi subite survenite la pacienţi tineri (cu cord anterior indemn) în a 4-a – a 8-a zi de la intoxicaţie, în condiţiile unei ameliorări clinice semnificative din punct de vedere al semnelor intoxicaţiei şi a unor valori ale colinesterazelor, normalizate.

Acest comportament pare a nu se datora aşadar efectului organofosforicelor asupra colinesterazelor, mecanismul de producere a deceselor fiind unul cardiac. Au fost emise în literatură mai multe teorii (4), unele incriminând tulburări electrolitice, altele implicarea mecanismelor imunitare tardive în generarea unei miocardite toxice.

Aspectele fiziopatologice au rămas în dezbatere, raportările referitoare la această posibilitate de evoluţie concretizându-se prin implementarea în managementul intoxicaţiei cu substanţe organofosforice a tratamentului profilactic cu xilină.

SCOP

Testarea din punct de vedere farmacodinamic a prezenţei organofosforicelor (triclorfon/diclorvos) la nivel miocardic în cursul intoxicaţiei acute cu substanţe organofosforice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experimentul s-a efectuat pe un număr de 10 şobolani albi masculi din rasa Wistar cu greutăţi de 160 ± 6,5 g , în vârstă de 12 săptămâni aclimatizaţi în prealabil 5 zile în sala de experiment, fiind găzduiţi în cuşti (câte 5 animale per cuşcă - jumătate de lot) cu acces liber la hrană (pâine, lapte praf, orz şi hrană vegetală proaspătă) şi apă. Condiţiile de ambient au fost : temperatura 22 ± 2^0C, umiditate $55\pm5\%$, iluminat artificial între orele 6-15, ventilaţie naturală.

Substanţe:

- *triclorfon* sub forma preparatului comercial Onefon 90: pulbere albă umectabilă conţinând 90% triclorfon pur.
- *reactivi si materiale :* cartuşe filtrante ZORBAX SPE C 18 Cart (Agilent Technologies), cu volumul de 1 ml, conţinînd 50 mg umplutură, cu suprafaţa specifică de 500 mp/g, mărimea medie a particulelor de 45 microni şi conţinut în C de 14% ; hexan pentru cromatografie (Merck GmbH, Germany) ; acetona, metanol şi acetat de etil pentru analiză (Chemical Company SA Iaşi, România).

Aparatură:

- dispozitiv de preparare a probelor prin SPE, lucrând la vacuum, model CROMABOND (Macherey -Nagel GmbH) pentru prelucrarea simultană a 12 probe; aparat gaz cromatograf Carlo Erba (Italy), FRACTOVAP model 4300, prevăzut cu coloană de sticlă (umplutura 2,5% QF1 + 1% OV11 + 0,5% XE60 pe Chromosorb WHP, 100-120 mesh), lungime 2 m, diametru interior 4 mm, gaz purtător-azot LINDE pentru cromatografie, debit pe coloană 40 ml/min, gaz adaus-azot cu debit de 40 ml/min, temperatura cuptor 50°C, injector 235°C, detector cu captură de electroni (ECD Ni 263) cu temperatură de 265°C; microseringă Hamilton 10 microlitri.
- gaz cromatograf cuplat cu spectometru de masă FISONS ND 800, coloană capilară OV1, lungime 60 m, diametru interior 0,25 mm, temperatură incintă, în sistem programat, de la 50 ^{0}C la 220 ^{0}C cu viteza de 5 ^{0}C pe minut, gaz purtător heliu cu debitul de 2 ml/min, temperatura sursei 200 ^{0}C, temperatura la trapă 250 ^{0}C, scanare între 50 - 400 m/e, biblioteca de date : NIST pentru diclorfos la poziţia NIST 27430, forward fit 652 şi reverse fit 789.

În preziua experimentului animalele de experienţă au fost cântărite şi marcate şi s-a cântărit preparatul comercial ONEFON 90 pentru cele 10 animale de experienţă corespunzător unei doze de 200 mg/kg corp.

200 mg triclorfon ....1 kg corp

? mg triclorfon ....2 kg (10 animale x o medie de 200 mg/şobolan)

? = 400 mg triclorfon

Rezultă un necesar minim de 400 mg triclorfon. Pentru a acoperi eventualele pierderi, incidente s-au cântărit 500 mg Triclorfon.

90 mg triclorfon pur .. 100 mg ONEFON 90

500 mg triclorfon ......? mg ONEFON 90

? = 555,5 mg ONEFON 90

La această cantitate, în ziua examenului s-a adăugat apă distilată pentru constituirea unei soluţii de lucru în proporţiile 1 ml per 100 g şobolan pentru o doză de 200 mg/kg corp.

200 mg/kg corp triclorfon pur ... ? mg/kg corp ONEFON 90

dacă

90 mg triclorfon ...corespund la 100 mg. ONEFON 90

? = 222,2 mg/kg.corp

Dacă 222,2 mg Onef.......1000 g şobolan

atunci la 100 g şobolan ....corespund 22 mg ONEFON 90

Soluţia propusă : 1 ml soluţie ....100 g animal .....22,2 mg ONEFON 90

? ml soluţie ...555,5 mg ONEFON 90

? = 25 ml soluţie

Pentru a se evita o eventuală degradare în mediul apos a triclorfonului, soluţia a fost constituită chiar înaintea inoculării animalelor. Practic într-un balon cotat de 25 ml prevăzut cu dop rodat, etanş au fost introduse cele 555,5 mg ONEFON 90 peste care s-a adăugat un volum parţial de apă distilată, solubilizarea triclorfonului obţinându-se prin agitare la temperatura camerei. După solubilizare soluţia a fost adusă la semn (25 ml) prin adaosul unui volum corespunzător de apă distilată.

Inocularea şobolanilor s-a efectuat cu ajutorul unui ac de seringă metalic modificat (rotunjirea vârfului prin cositorire) introdus prin cavitatea bucală la nivel esofagian.

În prima zi de experiment au fost inoculate (5) cu volumele corespunzătoare de soluţie de ONEFON 90, pentru doza de 200 mg/kg.corp toate animalele de experienţă. În aceeaşi zi, la 12 ore de la inoculare a fost sacrificat un şobolan din lot, fiindu-i recoltat cordul. Acesta a fost apoi secţionat longitudinal şi curăţat de sânge prin tamponare cu hârtie de filtru. Apoi a fost cântărit la balanţa analitică cu o precizie de 0,01 g, din acesta detaşându-se cu bisturiul un fragment de asemenea cântărit. Analiza gaz cromatografică pentru determinarea cantitativă a organofosforicului s-a efectuat, pentru facilitarea operaţiunilor de prelucrare, doar din acest fragment.

În vederea analizării probelor, acestea au fost prezervate în ser fiziologic, ca organe unitare, apoi omogenizate şi supuse proceselor analitice, în vederea dozării.

Condiţionarea cartuşului filtrant s-a făcut prin trecerea prin acesta a unui volum de 1 ml de acetat de etil, a unui ml de metanol şi apoi a 1 ml de apă distilată.

Aplicarea probei pe cartuş a constat în introducerea supernatantului din faza apoasă.

Spălarea coloanei s-a făcut cu 2 ml de apă distilată. Eluarea reziduurilor s-a realizat cu 2x1 ml hexan/acetat de etil (50/50 vol/vol) (6), proba a fost diluată sau s-a concentrat corespunzator şi a fost injectată în gaz cromatograf pentru determinarea cantitativă, comparativ cu etalon (concentraţii cunoscute de triclorfon).

Trecerea tuturor soluţiilor prin cartuşul filtrant în vederea condiţionării, aplicării şi spălării coloanei, precum şi a evaluării probei s-a realizat prin sorbţie sub acţiunea vacuumului.

Observaţie: Dozările gaz cromatografice s-au realizat de fapt pe compusul chimic diclorfos, acesta fiind în realitate entitatea chimică (metabolitul) rezultat prin transformările biochimice din organism. Afirmaţia este susţinută şi de contextul analitic favorabil, că la temperaturi ridicate, necesare în dozările analitice prin gaz cromatografie, triclorfonul, prin dehidroclorurare, se transformă integral în diclorfos, fapte dovedite şi prin analizele mas-spectrometrice realizate pe proba etalon şi probele biologice.

REZULTATE

Rezultatele obţinute sunt reprezentate în tabelul I. Se constată o acumulare miocardică de tip bifazic a triclorfonului cu un maxim în ziua a VI-a (fig 1).

TABELUL I

Rezultatele determinărilor gazcromatografice de diclorvos miocardic din evoluţia intoxicaţiei acute

Lot I Proba	Concentraţia de diclorvos în ţesutul miocardic (µg/g ţesut)
1. (1h)	10
2. (4h)	43,5
3 (12h)	48
4 (a II-a zi)	45,05
5 (a III-a zi)	45,62
6 (a IVa zi)	10
7 (a V-a zi)	23,01
8 (a VI-a zi)	44,66
9 (a VII-a zi)	20
10 (a VIII-a zi)	10
11 (a IX-a zi)	4,41
12 (a X-a zi)	5,41

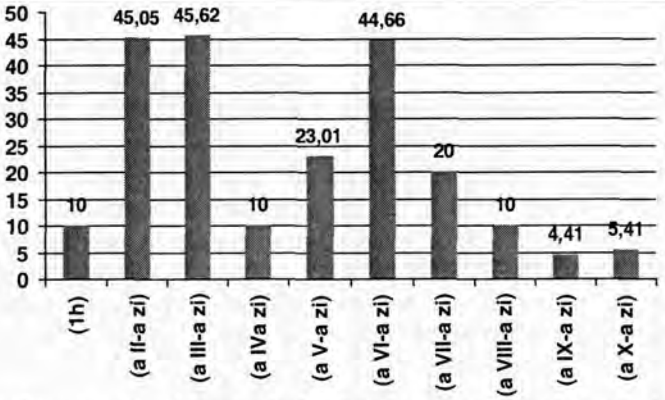


Fig. 1. Farmacodinamia miocardică a triclorfonului în intoxicaţia acută la animalul de experienţă

CONCLUZII

Acest comportament, concordant cu observaţiile clinice de morţi subite survenite în intervalul a IV-a - a VIII-a zi de la intoxicaţie,sugerează un efect toxic direct al organofosforicelor asupra miocardului. Distanţa de zile până la apariţia leziunilor se explică prin timpul necesar ca prin acumulare miocardică să se atingă nivelurile toxice.

BIBLIOGRAFIE

1. Ellenhorn JM, Chemicals, Pesticides. In: *Ellenhorn's Medical Toxicology*. 2nd ed. Williams & Wilkins, 1997, cap 68, 1614-1664.
2. Voicu VA. *Toxicologie clinică*. Bucureşti: Ed. Albatros, 1997.
3. Aaron CK, Hawland MA. *Insecticides: Organophosphates and Carbamates. Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 6th edition. 1998, 1429-1451.
4. Popescu A. *Actualităţi în toxicologia de urgenţă*. Bucureşti: Ed. Militară, 1980.
5. Ciudin E, Marinescu D. *Patologia animalelor de laborator şi tehnica experimentală*. Iaşi: Ed. Moldogrup, 1997.
6. VanHoof F, VanWiele P, Acobas F et al. Multiresidue Determination in Drinking and Related Waters by Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with UV Detection: Interlaboratory Study, *Journal of AOAC International* 2002; 85 (2): 375-383.
7. Voicu VA, Macovei R, Mivlea L. *Ghid de toxicologie clinică*, Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

MODIFICĂRILE VASCULARIZAŢIEI ENDOMETRIALE SUB TERAPIA HORMONALĂ LA MENOPAUZĂ

Manuela Russu[1], Dana Terzea[2], D. Hudiţă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
1 Departamentul Universitar de Obstetrică-Ginecologie "Dr. I. Cantacuzino"
2 Institutul de Anatomie Patologică şi Genetică Medicală " V. Babeş" Bucureşti

ENDOMETRIAL VASCULARISATION CHANGES ON HORMONE THERAPY IN MENOPAUSE (Abstract): Hysteroscopic and histopathologic endometrial study by commune and immunohistochemic techniques on 2 groups of menopausal women on HRT- secquential (24 months) and continuous combined (12 months) compared to pretherapy or a control untreated group showed the changes of endometrial superficial microvascular net-work, with new blood vessels and ecquimosis/subepithelial haemorrhages. Endometrial neoangiogenesis varied according to progestogens/progesterone: type (less on dydrogesterone, more important on cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate, norethisterone), dose (large doses of medroxyprogesterone acetate induce greater changes in sequential HRT, and small doses induce less changes), time (minimum when progestogen is cyclic at 3 months). The vascular changes are more accentuate in the first year of HRT. The correlation between the number of new vessels and type of endometrial pathology showed that the neoangiogenesis is greater in secretory and atrophic endometrium. **Key words**: HYSTEROSCOPY, HISTOLOGY, ENDOMETRIAL NEOANGIOGENESIS, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, ESTRADIOL, CYPROTERONE ACETATE, MEDROXYPROGESTERONE ACETATE, DYDROGESTERONE, NORETHISTERONE, HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Endometrul involuat la menopauză este o ţintă precisă a terapiei de substituţie hormonală (THS) şi modificările induse de THS sunt tot mai interesante pe măsura folosirii metodelor moderne de investigaţie. Aspectele privind epiteliul glandular şi stroma endometrială sunt de mult timp discutate, iar aspectele privind vascularizaţia endometrului sub THS sunt mai puţin explorate.

MATERIAL ŞI METODE

Se analizează retrospectiv histeroscopic şi histopatologic la 12 şi 24 şi respectiv la 6 şi 12 luni, endometrele la 2 loturi de femei în postmenopauză sub THS în 2 regimuri, cu mai multe tipuri de preparate, comparativ cu imaginile preterapeutice sau cu un lot martor de femei în postclimax netratate.

1. Paciente. În regim secvenţial au fost următoarele grupuri de THS, administrată 24 luni:

Grup 1: estradiol valerat 2 mg zilnic 11 zile şi estradiol valerat 2 mg plus ciproteron acetat 1 mg/zi, 10 zile, oral (Climen): 15 paciente.

Grup 2: 17 β estradiol micronizat 2 mg/zi 28 zile plus secvenţial didrogesteron 10 mg/zi 14 zile, oral (Femoston): 10 paciente.

Grup 3: 17 β estradiol plasture (Estraderm TTS 25, eliberând 25 mg/zi) 21 zile plus secvenţial medroxiprogesteron acetat oral 5 mg/zi 12 zile, din ziua a 14-a de 17 β estradiol: 10 paciente.

Grup 4: 17 β estradiol plasture (Estraderm TTS 25, eliberând 25 mg/zi) 21 zile plus medroxiprogesteron acetat oral 10 mg/zi 12 zile, din ziua a 14-a de 17 β estradiol:

15 paciente.

Grup 5: Terapie ciclică pe termen lung cu estrogen transdermic: 17 β estradiol gel 1 g/zi (Oestrogel) eliberând 1 mg şi la 3 luni timp de 12 zile medroxiprogesteron acetat câte 20 mg, zilnic: 15 paciente.

În regim continuu-combinat au fost următoarele grupuri de THS administrată 12 luni:

Grup 1: 17 β estradiol 2 mg plus noretisteron 1 mg/zi 28 zile (Kliogest): 15 paciente x 12 cicluri.

Grup 2: 17 β estradiol plasture (Estraderm TTS 25, eliberând 25 mg/zi) plus medroxiprogesteron acetat oral 5 mg zilnic la ora culcării, timp de 28 zile: 10 paciente x 12 cicluri.

Grup 3: 17 β estradiol plasture (Estraderm TTS 25, eliberând 25 mg/zi) plus medroxiprogesteron acetat oral 10 mg/zi, seara: 10 paciente x 12 cicluri.

Grup 4 (grup martor): femei ce au refuzat THS, dar cu sindrom climacteric: 20 paciente.

2. Histeroscopia s-a efectuat la 12 şi 24 luni în regim secvenţial, la 6 şi 12 luni în regim continuu combinat. Histeroscopia s-a efectuat cu histeroscop diagnostic tip Olympus de 5 mm, 30°; pe endometrele atrofice şi non-atrofice s-au urmărit vasele endometriale superficiale - cantitativ şi calitativ, prezenţa echimozelor şi a sângerărilor subepiteliale.

3. Examenul histologic endometrial s-a efectuat la începutul studiului şi în zilele 21-22 ale ciclului secvenţial la 12 şi 24 luni, şi în zilele 21-28 al ciclului terapeutic continuu-combinat la 6 şi 12 luni. Fragmentele endometriale, recoltate prin aspiraţie cu Pipelle Cornier/ D&C cu cureta Novak după histeroscopie, au fost examinate de un singur patolog, cu tehnici comune (hematoxilină-eozină, van Gieson) fiind clasificate după criteriile OMS: (0= fără ţesut obţinut din motive tehnice; 1= ţesut insuficient pentru diagnostic; 2= endometru atrofic/inactiv; 3= endometru secretor; 4= endometru proliferativ; 5= hiperplazie endometrială (simplă sau complexă, fără şi cu atipii citologice); 6= carcinom endometrial (tip endometrioid, tip non-endometrioid)). Vascularizaţia s-a apreciat prin numărul de vase pe câmpurile examinate ca număr mare de vase (Nv) şi număr mic de vase (nv), ca şi prezenţa sufuziunilor sanguine subepiteliale (S). Neoangiogeneza se corelează cu histologia endometrului sub diferite tipuri de preparate. Prin tehnici de imunohistochimie cu anticorpi monoclonali s-au evidenţiat colagenul din stromă şi din peretele vascular şi receptorul factorului de creştere epidermal (EGFR). S-a utilizat metoda IHC indirectă tristadială Avidina-Biotina-Peroxidaza (ABC) după Hsu SM, Raine L, Fanger H, modificată de Bussolati P şi Gugliotta L, 1983.

REZULTATE

In perioada 1 ianuarie1997-31 martie 2001 am examinat pe un interval de 12 luni 50 paciente, de 24 luni 40 paciente tratate secvenţial, pe un interval 6 luni 55 paciente şi de 12 luni 52 paciente în regim continuu-combinat. In lotul cu THS secvenţial pacientele au avut vârsta de 44-53 ani (medie = 47,5), greutate de 54-91 kg (medie = 59,6 kg), înălţime de 155-168 cm (medie = 160,8 cm), cu amenoree de 5-266 luni la începerea studiului; 15 paciente au abandonat studiul. In lotul cu THS continuu-combinat pacientele au avut vârsta de 53-64 ani (medie = 59,2), greutate de 58-78 kg (mediu = 65,7 kg), talie 152-167 cm (medie= 159,3 cm), cu amenoree de 24-120 luni la începerea studiului; 3 cazuri au părăsit studiul.

Histeroscopiile la pacientele sub THS secvenţială

La 12 luni de THS cele 50 histeroscopii (48 în faza progestogenică şi 2 în faza estrogenică a THS, pentru sângerare intermitentă, repetitivă) au arătat: endometru atrofic la 9 cazuri, endometru non-atrofic la 39 cazuri, din care un caz de hiperplazie, nici un caz cu proliferări endocavitare şi 2 cazuri de endometru cu aspect "de leopard" (în faza estrogenică de THS). La 24 luni de tratament s-au efectuat 40 histeroscopii (39 în zilele 22-25 de tratament şi o histeroscopie în faza estrogenică de terapie): 15 endometre atrofice şi 25 non-atrofice, din care două cu hiperplazie şi unul cu polipi endometriali (faza estrogenică a THS). Rezultatele histeroscopice la 12 si 24 luni posterapeutic sunt comparate în figura 1.

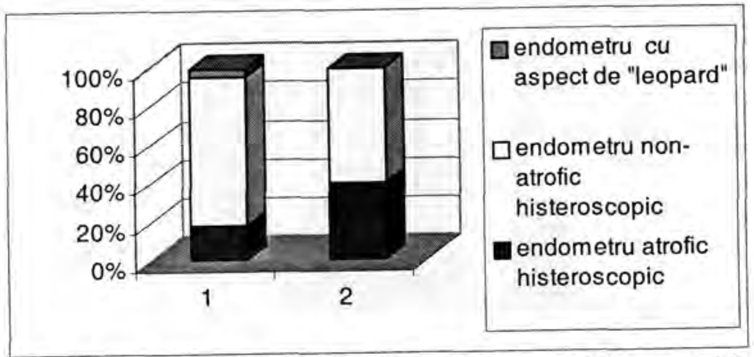


Fig. 1. Aspectele histeroscopice la 12 (1) şi 24 (2) luni de THS secvenţial

Histeroscopia a urmărit vascularizaţia endometrului în raport cu preparatele folosite. In 60 cazuri examinate s-a putut urmări vascularizaţia superficială: prezenţa vaselor superficiale şi/ sau a echimozelor şi sufuziunilor sanguine (sângerărilor) subepiteliale. Numărul de vase, sângerările/echimozele subepiteliale pe câmpurile examinate au crescut în mod variabil în raport cu tipul de preparate administrate paralel cu trecerea timpului de administrare (tabelul 2). La histeroscopie cel mai mare număr de vase superficiale s-a înregistrat histeroscopic la 12 luni, numărul scăzând cu doza de

TABELUL I

Aspecte histeroscopice ale vascularizaţiei endometriale superficiale sub THS sexcvenţială

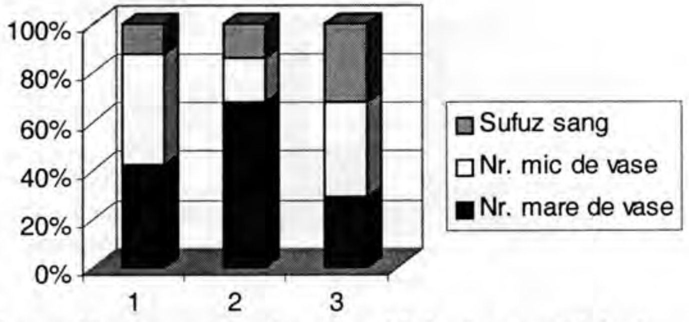
Grup de studiu	Vase superficiale				Sângerări/echimoze subepiteliale			
	12 luni		24 luni		12 luni		24 luni	
	N	V	N	V	N	S	N	S
E2 val+ciproteron acetat	13	3	11	9	13	10	11	10
17β E2+didrogesteron	9	1	8	0	9	1	8	0
17β E2 trd+MPA 5 mg/lunar	8	7	6	6	8	5	6	5
17βE2 trd+MPA 10 mg/lunar	13	13	8	7	13	5	8	6
17βE2 trd+MPA 10 mg/ 3luni	7	3	7	1	7	3	7	2
Total	50	27	40	23	50	24	40	21

Legendă: N= număr cazuri; V= vase; E2 val= estradiol valerat; 17β E2= 17β estradiol; 17β E2 trd= 17β estradiol transdermic; MPA= medroxiprogesteron acetat

Modificările histologice ale vascularizaţiei endometriale sub THS secvenţială

Endometru	**Vascularizaţie**		
Nr. cazuri studiate/ %	**Nv**	**nv**	**S**
Prestudiu = 65	31/**47,6%**	34/**52,3%**	9/**13,8%**
12 luni = 50	41/**82%**	9/**18%**	12/**24%**
24 luni = 40	33/**83%**	7/**17,5%**	10/**25%**

Legendă: Nv= număr mare de vase; nv= număr mic de vase; S= sufuziuni sanguine



Legendă : 1= prestudiu ; 2= 12 luni ; 3= 24 luni

Fig. 2. Vascularizaţia endometrială la înrolare, la 12 şi 24 luni de THS secvenţială

TABELUL II

Corelarea vascularizaţiei (Nv) cu histologia la 12 şi 24 luni de THS secvenţial

	Grup 1		**Grup 2**		**Grup 3= Es + mpa**		**Grup 4= Es + MPA**		**Grup 5= Oes + MPA/3luni**		**Total**	
	12	**24**	**12**	**24**	**12**	**24**	**12**	**24**	**12**	**24**	**12**	**24**
Tesut insuficient	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrofie/inactiv	2	5	2	0	1	2	2	2	0	3	7	12
Proliferativ	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	3	2
Secretor	6	5	3	2		3	11	5	5	3	30	18
Hiperplazie	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Altele	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Carcinom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	9	11	5	2	8	6	13	7	6	7	41	33

Legendă : Nv= număr mare de vase

MPA şi cu creşterea intervalului de administrare, fiind minim după didrogesteron.

Analiza histologiei endometriale

La începutul studiului s-a constatat : 22 endometre inactive sau atrofice (17 în lotul transdermic şi 5 în lotul oral), 37 endometre slab proliferative şi 1 în fază secretorie precoce ; în 5 cazuri materialul prelevat a fost insuficient pentru analiză. Nu s-a descoperit nici o hiperplazie, nici un carcinom. La 12 luni de tratament s-au efectuat 50 biopsii : 9 (18,0%) endometre inactive sau atrofice, 3 (6,0%) endometre proliferative, 36 (72,0%) endometre secretorii. Nu s-a detectat nici o hiperplazie, nici un carcinom. Se remarcă 2 cazuri de amestec de endometru proliferativ cu endometru secretor. La 24 luni s-au efectuat 40 biopsii : 16 (40 %) inactive sau atrofice, 3 (7,5 %) proliferativ, 20 (50%) secretor şi 1 caz cu hiperplazie endometrială simplă.

Vascularizaţia endometrială reiese din tabelul I şi fig. 2, toate arătând neoangiogeneza endometrială sub THS secvenţială. Prin imunohistochimie s-au evidenţiat EGFR şi colagenul. EGFR pe biopsiile endometriale din loturile tratate a aratat pozitivitate doar la nivel vascular în 72% din cazuri, cu prezenţa de număr crescut de vase, iar în 28% din cazuri a fost negativ. Pe biopsiile de la înrolare EGFR a fost pozitiv doar la nivel vascular, cu prezenţa de număr redus de vase. Colagenul s-a evidenţiat într-un singur caz (2%) în stromă, la 12 luni de terapie şi în 2 cazuri în peretele vascular, câte unul la 12 (2%) şi 24 luni (2,5%).

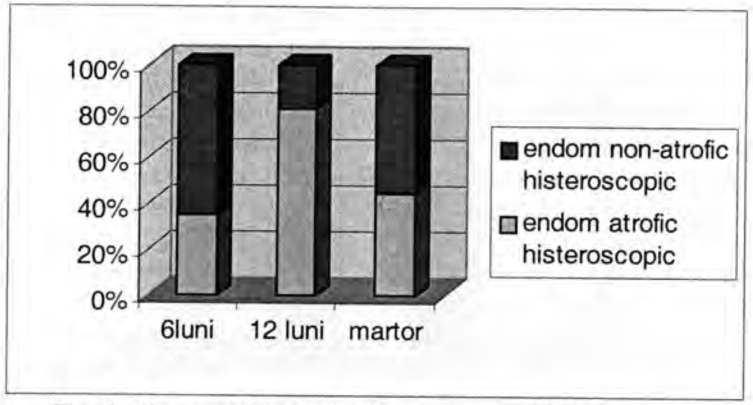


Fig. 3. Histeroscopiile după THS continuu-combinat şi martor

TABELUL III

Aspecte histeroscopice ale vascularizaţiei endometriale superficiale sub THS continuu-combinată

Grup de studiu	**Vase superficiale dilatate**				**Sângerări/echimoze subepiteliale**			
	6 luni		**12 luni**		**6 luni**		**12 luni**	
	N	**V**	**N**	**V**	**N**	**S**	**N**	**S**
E2 + norethisteron	15	3	14	3	15	10	14	10
17β E2 trd + MPA 5 mg	8	3	8	4	8	5	8	5
17βE2 trd + MPA 10 mg	10	8	10	8	10	8	10	6
Martor	-	-	18	8	-	-	18	10
Total	33	14	50	23	33	23	50	21

Legendă : N= număr cazuri ; V= vase ; S= sufuziuni sanguine subepiteliale ; E2= estradiol ; 17β E2 trd = 17β estradiol transdermic ; MPA= medroxiprogesteron acetat.

Modificările histologice ale vascularizaţiei sub THS continuu-combinată

Endometru	**Vascularizaţie**		
Nr. / % cazuri studiate	**Nv**	**nv**	**S**
Prestudiu= 54	7/**12,9%**	47/**87%**	14/**25%**
6 luni= 33	23/**69%**	10/**30%**	12/**37%**
12 luni= 34	28/**82%**	6/**17%**	13/**38%**
Martor =18	3/**16,5%**	15/**83,3%**	5/**27,5%**

Am corelat în cadrul fiecărui grup de terapie secvenţială descoperirile histologice cu modificările vascularizaţiei, în speţă cu situaţia cu număr mare de vase pe unitatea de câmp examinat, ce reiese din tabelul II.

Histeroscopiile la pacientele sub THS continuu-combinată

La 6 luni de la începerea THS cele 33 histeroscopii (la pacientele tratate) au relevat : endometru atrofic (16 cazuri), endometru non-atrofic (17 cazuri) ; nici un caz de hiperplazie sau carcinom, nici un caz cu proliferări endocavitare. La 12 luni de tratament cele 50 histeroscopii (32 din grupurile tratate şi 18 din cel martor) arată : 36 endometre atrofice (28 în grupurile tratate şi 8 în grupul martor) şi 14 non-atrofice (4 tratate şi 10 în grupul martor), din care un caz de endometru hiperplazic şi un carcinom endometrial în grupul martor. La momentul examenului final după 12 cicluri de terapie hormonală continuu-combinată s-a retras un caz, din lotul cu THS oral. Vizualizarea vascularizaţiei superficiale a fost posibilă la cazurile cu aspecte non-atrofice histeroscopice şi mai dificil la cele atrofice.

Rezultatele examinărilor histeroscopice sunt prezentate în tabelul III şi fig. 3.

Analiza histologiei endometriale sub THS continuu- combinată

La începutul studiului s-a constatat: 46 endometre inactive sau atrofice, 2 endometre slab proliferative şi 1 în fază secretorie precoce; în 4 cazuri materialul prelevat a fost insuficient pentru analiză. Nu s-a descoperit nici un carcinom şi nici o hiperplazie în cazurile care au început tratamentul şi un caz de hiperplazie complexă fără atipii în lotul martor. La 6 luni de tratament s-au efectuat 33 biopsii (la pacientele tratate): 18 (54,5%) endometre inactive sau atrofice, 8 (25%) endometre secretorii, 5 (15,6%) endometre slab proliferative; nici o hiperplazie, nici un carcinom; 2 cazuri de amestec de endometru proliferativ cu endometru secretor. La 12 luni de tratament s-au efectuat 50 biopsii (32 din loturile tratate şi 18 din cel netratat): 36 (73%) cazuri de endometru atrofic/inactiv (27-84,3% în loturile tratate şi 8-43,8% în lotul fără tratament), 3 endometre secretoare (2 cazuri în loturile tratate - 6% şi unul- 2,94% în cel fără tratament); 6 endometre proliferative (33,3%) în lotul fără tratament; 3 (6,2%) cazuri endometru proliferativ: 2 puternic supresate şi unul mediu supresat în loturile tratate. Nu s-au înregistrat nici o hiperplazie sau carcinom între cazurile tratate; în lotul martor s-au înregistrat o hiperplazie simplă şi un carcinom de tip endometrioid, înalt diferenţiat.

Aspectele histologice privind vascularizaţia endometrială superficială şi sufuziunile sanguine subepiteliale reies din tabelul III şi fig. 3: creşterea numărului de vase şi de sufuziuni sanguine paralel cu timpul de terapie.

Prin imunohistochimie s-a evidenţiat EGFR: pe biopsiile endometriale din loturile tratate a aratat pozitivitate doar la nivel vascular în 75% din cazuri, cu prezenţa de număr crescut de vase, iar în 25% din cazuri a fost negativ. Pe biopsiile de la grupul martor EGFR a fost pozitiv doar la nivel vascular, cu număr redus de vase.

Am corelat descoperirile histologice cu neoangiogeneza pe diferitele grupuri de paciente (tabelul IV).

DISCUŢII

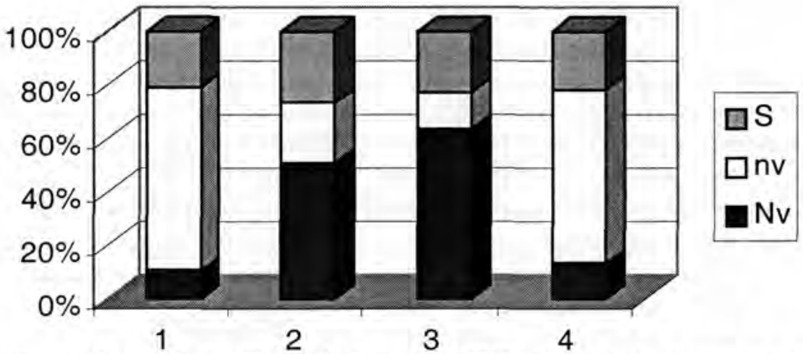
Endometrul la menopauză şi postmenopauză răspunde stimulului hormonal în timpul THS, suferind importante modificări arhitecturale şi citologice, deosebite de cele naturale, fără a se asemăna cu vreo zi din cele datate de Noyes RW, Hertig AT, Rock J (1950). Estrogenii stimulează creşterea vasculară, proliferarea celulelor endoteliale şi aderenţa lor la peretele vascular, stimulează EGFR. Progesteronul stimulează VEGF (vascular endothelial growth factor), ce induce angiogeneza prin proliferarea celulelor endoteliale, determină dilataţie şi creşterea permeabilităţii vasculare (Lau TM, 1999; Vasquez F, 1999; Rodriguez- Manzaneque JC, 2000).

TABELUL IV

Corelaţia neoangiogenezei cu histologia sub THS continuu-combinat

Histologie endometrială	E+ noretisteron oral		E₂+ mpa		E₂+ MPA	
	6 luni	12	6 luni	12	6 luni	12
Material insuficient pt diagnostic	0	0	0	0	0	0
Atrofic/inactiv	8	9	3	7	3	5
Secretor	3	1	2	0	3	1
Proliferativ	0	2	1	1	0	0
Hiperplazie simplă	0	0	0	0	0	0
Carcinom	0	0	0	0	0	0
Altele	0	1	0	0	0	1
Total	11	13	6	8	6	7

Legendă : MPA= medroxiprogesteron acetat 10 mg ; mpa= medoxiprogesteron acetat 5 mg



Legendă : 1= prestudiu, 53 cazuri; 2= THS cc la 6 luni; 3= THS la 12 luni; 4= lot netratat după 12 luni; S= sufuziuni sanguine; nv= număr mic de vase; Nv= număr mare de vase

Fig. 4. Vascularizaţia endometrială la lotul THS continuu-combinat şi netratat

In studiul întreprins am obiectivat modificările microvascularizaţiei endometriale histeroscopic şi histologic, prin metode comune şi de imunohistochimie pentru colagen şi EGFR - o glicoproteină din stroma endometrului stimulată de estrogeni (Smith SK, 1990) şi nemodulată de progesteron. Am ales EGFR pentru că s-a arătat că pereţii vaselor sanguine se pozitivează mai frecvent la EGFR decât la alţi markeri endoteliali, el fiind util în aprecierea procesului de angiogeneză. Aspectele histeroscopice şi histopatologice au variat după tipul de preparate folosite, în special de progestative/ progesteron. In ambele loturi studiate estrogenii au fost administraţi oral sau transdermic, în doze constante, ceea ce a variat a fost tipul, intervalul de timp de administrare şi doza de progestogen. MPA în ambele doze, dar mai ales în doză mică a condus la apariţia de vase superficiale şi sufuziuni sanguine subepiteliale; cu ciproteron acetat s-a observat un număr mai mic de vase, dar mai numeroase sufuziuni sanguine. Cazurile tratate cu didrogesteron au fost cu cele mai mici modificări histeroscopice ale vascularizaţiei superficiale, aşa cum menţionează van der Mooren MJ (1994). Am observat că administrarea la intervale de 3 luni a progestogenului determină mai puţine modificări microvasculare, fapt remarcat şi de Lignieres B (1999). Driguez PC (1993) apreciază histeroscopic că după MPA şi megestrol acetat apar numeroase vase dilatate, pe toată suprafaţa mucoasei endometriale, după ciproteron acetat vasele sunt extrem de fragile sângerând uşor la examinare, aspecte pe care nu le determină progesteronul natural şi derivatele lui, sub care vasele nu sunt dilatate şi nici nu apar sufuziuni sanguine.

Microscopia optică a confirmat imaginile histeroscopice ale vascularizaţiei endometriale sub THS. Sub THS secvenţială am înregistrat creşterea numărului de vase şi a sufuziunilor sanguine, mai marcat la 12 luni. Coloraţiile imunohistochimice pentru EGFR confirmă aspectul de neoformaţie a vaselor înregistrate pe examenele histologice comune. La analiza morfologică a endometrului am constatat o creştere importantă a numărului de cazuri cu număr mare vase comparativ cu momentul înrolării. Aceste date sunt asemănătoare cu rezultatele studiului recent din Franţa - Jondet M (2003) a comparat ca şi noi efectele mai multor tipuri de progestative/progesteron administrate secvenţial asupra vascularizaţiei endometrului: clormadinon, noretisteron, promegestron şi progesteron micronizat, care au crescut densitatea vasculară, cu excepţia clormadinonului. In contextul THS continuu-combinate am înregistrat că angiogeneza endometrială este mai mult influenţată de noretisteron şi MPA în doza de 5 mg. Când am corelat aspectele epiteliului glandular endometrial am constat că neoangiogeneza s-a asociat în majoritatea cazurilor cu endometrul secretor şi cu atrofia.

Rogers PAW (1993) semnalează efectul progestativelor asupra microvascularizaţiei superficiale endometriale cu contraceptivele orale; Fraser IS (1996), de Lignieres B, Driguez PA (1998) au afirmat că efectele progestativelor pe vaselor endometriale variază după de tipul de progestativ şi că aceste efecte se deosebesc de cele ale progesteronului natural. Unele progestative - MPA şi nomegestrolul (de Lignieres B, 1999) favorizează mai frecvent decât altele apariţia de vase noi, cu multiple ramificaţii şi cu defecte în structura peretelui vascular, în special dilataţii cu endoteliu neregulat şi fenestrări (Heryanto R, 2002), facilitând pierderea de sânge, ce nu se observă cu progesteronul endogen şi exogen. Dozele mici de progestative conduc la un dezechilibru între structurile non-vasculare şi vasculare, cu creşterea densităţii vasculare (Hickey M, 1999), iar acest dezechilibru explică fragilitatea vasculară cu apariţia sufuziunilor sanguine subepiteliale şi a sângerării în contextul atrofiei endometriale.

CONCLUZII

Vascularizaţia endometrială este net stimulată sub THS, atât în regim secvenţial, cât şi în regim continuu-combinat. Aspectele de neoangiogeneză înregistrate histeroscopic şi histopatologic variază după tipul, doza şi timpul de administrare a progestativelor. Dozele mici şi mari de MPA, ciproteron acetat, noretisteron au generat un număr crescut de vase şi sufuziuni sanguine subepiteliale spre deosebire de didrogesteron. In regim continuu-combinat aspectele de neoangiogeneză au fost prezente chiar în condiţiile atrofiei epiteliului de acoperire, fiind mai accentuate cu dozele mici de MPA. Modificările înregistrate sunt mai numeroase în primul an de THS secvenţial şi majoritare în endometrul secretor (THS secvenţial) şi atrofic (THS continuu-combinat).

BIBLIOGRAFIE

1. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3-25.
2. deLignieres B, Driguez PC. Long-term experience with oral micronized progesterone and effects on the endometrium. *Contemp Obst-Gynecol* 1998, Suppl. 10-17.
3. de Liginieres B. Endometrial effects of progesterone vs progestins. *Climacteric* 1999; 2, suppl 1, 38.
4. vanderMooren MJ, Hansellar AG, Born GF, Rolland R. Changes in the withdrawal bleeding pattern and endometrial histology during 17-b estradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women; a two year prospective study. *Maturitas* 1994; 20: 175-180.
5. Smith SK. Angiogenesis: hormonal and non-hormonal control. *Maturitas* 2000; 35 Suppl. 1: 1.
6. Hichey M. Mechanism of irregular bleeding in HRT users; the roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular damage. *Maturitas* 2000; 35 Suppl. 1: 23.

7. Lau TM, Affandi B, Rogers PAW. The effects of levonorgestrel implants on vascular endothelial growth factor expression in the endometrium, *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 57-63.
8. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003; 45: 1-14.
9. Jondet M, Dehenin L. Impact of different progestins on endometrial vascularisation of postmenopausal women. A retrospective image analysis- morphometric study. *Maturitas* 2003; 46 (3): 165-171.
10. Heryanto R, Rogers PA. Regulation of endometrial endothelial cells proliferation by oestrogens and progesterone in the ovarectomised mouse. *J Clin Invest* 2002; 123: 107-113.
11. Vasquez F, Rodriguez-Manzaneque JC, Lydon JP. Progesterone regulates proliferation of endothelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274; 2185-2192.
12. Rogers PAW, Au CL, Alfandi B. Endometrial microvascular density during the normal menstrual cycle and following exposure to long-term of levonorgestrel. *Hum Reprod* 1993; 8: 1396-1404.

NOUTĂŢI

EFECTUL COMPONENTELOR FUMULUI DE ŢIGARĂ ASUPRA CICLOOXIGENAZEI-2 ŞI A PROLIFERĂRII CELULELOR CANCEROASE GASTRICE

S-a dovedit că fumul de ţigară prin componentele sale cauzează cancer gastric. Studiul efectuat cu extracte cloroformice sau etanolice din fumul de ţigară a indicat o stimulare a proliferării celulelor canceroase gastrice, însoţită de creşterea activităţii ciclooxigenazei-2 (COX-2), ornitindecarboxilazei şi a expresiei genei c-myc. Administrarea de a-difluorometilornitină, un inhibitor selectiv al ornitin-decarboxilazei, inhibă proliferarea celulară fără a influenţa efectul extractului din fumul de ţigară asupra COX-2. Inhibitorii selectivi ai COX-2 determină pe lângă blocarea activităţii acesteia şi blocarea efectului stimulator al componentelor din fumul de ţigară asupra ornitin-decarboxilazei şi a genei c-myc. Efectele inhibitorilor COX-2 asupra enzimelor sunt reversate la administrarea de prostaglandine E2. Se poate spune că extractele din fumul de ţigară induc cancer gastric pe calea COX-2/ornitin decarboxilază/c-myc, iar o cale de prevenire a cancerului gastric poate fi administrarea de inhibitori selectivi ai COX-2 la fumători (Shin VY, Liu ESL, Ye Y-N et al. A mechanistic study of cigarette smoke and cyclooxygenase-2 on proliferation of gastric cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195 (1): 103-112).

Cornelia Mircea

INDICAŢII TERAPEUTICE NOI PENTRU INHIBITORII SELECTIVI AI COX-2 CU STRUCTURĂ SULFONAMIDICĂ

Inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei COX-2 cu structură sulfonamidică, Valdecoxib (BEXTRA) şi Celecoxib (CELEBREX), se fixează la anhidraza carbonică (AC) cu afinitate comparabilă cu cea a Metazolamidei (IC_{50} < 50nM pentru izoformele umane AC II şi AC IX). Analiza cristalografică a demonstrat interacţiunea grupării sulfonamidice din structura inhibitorilor selectivi ai COX-2 cu resturile His-90, Gln-192 şi Leu-352 din unitatea catalitică a anhidrazei carbonice. Izoformele AC II şi IX prezintă concentraţii crescute în glaucom şi în unele linii celulare neoplazice. Prin urmare, perspectivele terapeutice noi pentru inhibitorii selectivi ai COX-2 cu structură sulfonamidică ar consta în reducerea presiunii intraoculare din glaucom şi în interferarea proceselor de carcinogeneză (Supuran CT. Unexpected nanomolar inhibition of carbonic anhydrase by COX-2-selective celecoxib: new pharmacological opportunities due to related binding site recognition. *J Med Chem* 2004; 47).

Roxana-Georgiana Tauşer

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

FACTORII NUTRITIVI ÎN ALIMENTAŢIA STUDENŢILOR MEDICINIŞTI DIN TIMIŞOARA

Cristina Petrescu, Carmen-Florina Buleandră, Sorina Doroftei, Brigitha Vlaicu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş” Timişoara
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă

NUTRITIVE FACTORS IN TIMIŞOARA MEDICAL STUDENTS FOOD INTAKE (Abstract): In the human feeding an important role is realized by the feeding customs, not always being related with a healthy feeding. In our study we wanted to realize a qualitative and quantitative estimation of the nutritive factors in Timişoara medical students food intake. As method we used nourishment investigation with a feeding notebook (the memory technique), distributed individually, 7 days consequently in a sample formed from 50 students of Timişoara Medical School, sample which was homogenous and statistically representative. We realized analysis and statistically interpretation of data. Obtained results: The average values per consumer and day of the nutritive factors of feeding were: proteins - 78.4 g, fats - 83.3 g, carbohydrates - 274.4 g, minerals (macro elements: potasium - 2.7 g, calcium - 0.5 g, magnesium - 0.2 g, phosphorus - 1.4 g, chlorine - 3.6 g and microelements: iron - 17 mg, iodine - 0.15 mg, fluoride - 2.3 mg, cupper - 3.6 mg). Vitamins (fat-soluble: A - 1370 u.i. D - 43.6 u.i,. E - 7 mg, K - 6300 uDam and hydro soluble: B1 - 1.1 mg, B2 - 1.1 mg, B6 - 2.5 mg, C - 39.1 mg, PP - 19.3 mg). Average energetic intake per consumer and day was 2244 calories. In conclusion, in the medical students feeding in Timişoara there is a decreased intake of proteins, hydrocarbons, a little increased intake of fats, decreased energetic intake, an increased intake of potasium, decreased of calcium, increased of iron, fluoride and cupper, decreased of A, D, C vitamins. **Key words**: NUTRITIVE FACTORS, FOOD INTAKE, MEDICAL STUDENTS

Un rol important în alimentaţia individului îl reprezintă tradiţiile şi obiceiurile alimentare, care nu sunt întotdeauna în concordanţă cu o alimentaţie sănătoasă (1). Alimentaţia raţională este o necesitate a societăţii moderne (2). Sunt oferite numeroase soluţii pentru o alimentaţie raţională, însă acestea nu sunt întotdeauna cele mai adecvate, deoarece crează un dezechilibru între factorii nutritivi (3). Un aport echilibrat de principii nutritive se realizează prin folosirea corespunzătoare a alimentelor (materie primă de calitate, prelucrare, depozitare, transport şi desfacere conform recomandărilor igienico-sanitare din sectorul alimentar) (4).

SCOPUL LUCRĂRII

În studiul efectuat am urmărit realizarea unei evaluări calitative şi cantitative a factorilor nutritivi prezenţi în alimentaţia studenţilor medicinişti din Timişoara.

MATERIAL ŞI METODĂ

În acest studiu am utilizat ancheta alimentară la un eşantion format din 50 studenţi ai Facultăţii de Medicină din Timişoara. Eşantionul a fost omogen (32 fete, 18 băieţi, cu grupa de vârstă 22 ani) şi reprezentativ statistic. Ancheta alimentară a constat în utilizarea unui caiet de alimentaţie (tehnica reamintirii) distribuit individual, care cuprinde meniul urmărit cantitativ şi calitativ pentru cele 3 mese principale, timp de 7 zile consecutiv, primăvara (luna martie). După efectuarea anchetei a urmat analiza şi interpretarea statistică a datelor.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În cele 7 zile consecutive urmărite s-a constatat: dimineaţa o frecvenţă crescută a consumului de pâine (62% dintre studenţi), băuturi nealcoolice (48,5%), zahăr (45,5%), grăsimi vegetale (28,3%), cereale (15,8%), la prânz un consum ridicat de băuturi nealcoolice (67,7%), legume conservate (63%), grăsimi vegetale (72%), carne (49,2%), cartofi (33.8%) şi produse zaharoase (27,3%), iar seara un consum frecvent al derivatelor de cereale (33,4%), de pâine (27,9%), fructe (25.5%) şi carne (15,1%) (tabelele I, II, III).

Valorile medii zilnice ale aportului de factori nutritive evaluate per consumator din eşantionul studiat au fost următoarele: proteine - 78,4 g, lipide - 83,3 g şi glucide - 274,4 g (fig. 1).

Realizând o comparaţie cu valorile normale ale acestor factori nutritivi se constată un aport scăzut de proteine şi glucide şi uşor crescut de lipide justificat şi prin frecvenţa crescută a consumului de grăsimi vegetale, dimineaţa şi la prânz (72%).

Valoarea energetică medie zilnică per consumator pentru eşantionul luat în studiu a fost de 2244 calorii, fiind mai mică decât aportul caloric normal (2500 calorii).

În cazul macroelementelor valorile medii zilnice ale aportului per consumator au fost pentru potasiu - 2,7 g, sodiu - 2 g, calciu - 0,5 g, magneziu - 0,2 g, fosfor - 1,4 g şi clor - 3,6 g. S-a constatat un aport crescut de potasiu şi scăzut de calciu printr-un consum crescut de cartofi şi legume (fig. 2).

Microelementele minerale au prezentat următoarele valori medii zilnice per consumator ale aportului alimentar: fier - 17 mg, iod -0,15 mg, fluor - 2,3 mg, cupru - 3,6 mg. S-a constatat un aport crescut de fluor şi cupru - posibil prin consumul frecvent de ceai dimineaţa şi seara (fig. 3).

TABELUL I
Distribuţia studenţilor medicinişti (%) după consumul de alimente realizat la micul dejun în cele 7 zile ale anchetei (I-VII)

Grupa de alimente	I	II	III	IV	V	VI	VII
Carnea	10,4	6,2	6,2	2,1	4,1	10,4	10,4
Preparate din carne	20,8	16,6	18,7	14,5	27	18,7	12,5
Peşte	2,1	6,2	-	2,1	6,2	8,3	2,1
Lapte şi produse lactate	20,8	14,5	20,8	29,1	23	18,5	27
Brânzeturi	20,8	16,6	29,1	20,8	18,7	21,1	18,7
Ouă	8,3	12,5	12,5	25	4,1	16,6	10,4
Grăsimi animale	8,3	6,2	2,1	8,3	6,2	10,4	8,3
Grăsimi vegetale	29,1	27	37,5	23	37,5	25	18,7
Pâine	64,5	62,5	66,6	60,4	60,4	62,5	56,2
Derivate de cereale	37,5	31,2	27	23	25	16,6	20,8
Cartofi	4,1	2,1	-	6,2	2,1	4,1	4,1
Legume cu 10% glucide	14,5	12,5	6,2	2,1	8,3	10,4	4,1
Legume cu 5% glucide	2,1	8,3	4,1	6,2	14,5	4,1	-
Leguminoase uscate	-	6,25	2,1	4,1	-	-	-
Fructe	27	16,6	10,4	6,2	20,8	14,5	10,4
Zahăr	52	47,9	45,8	37,5	37,5	45,8	52
Produse zaharoase	33,3	29,1	27	27	20,8	16,6	20,8
Băuturi nealcoolice	47,9	50	50	43,7	47,9	47,9	52

Valorile medii zilnice per consumator ale aportului de vitamine liposolubile au fost pentru vitamina A - 1370 u.i., vitamina D - 43,6 u.i., vitamina E - 7 mg, vitamina K - 6300 uDam. Comparativ cu valorile normale aportul de vitamină A şi D a

TABELUL II

Distribuţia studenţilor medicinişti (%) după consumul de alimente realizat la prânz in cele 7 zile ale anchetei (I-VII)

Grupa de alimente	I	II	III	IV	V	VI	VII
Carnea	54	41,6	43,7	18,7	56,2	58,3	52
Preparate din carne	6,2	4,1	10,4	14,5	18,7	10,4	2,1
Peşte	2,1	-	-	4,1	2,1	2,1	2,1
Lapte şi produse lactate	-	4,1	2,1	6,2	4,1	29,1	4,1
Brânzeturi	8,3	8,3	10,4	10,4	6,2	10,4	18,7
Ouă	2,1	4,1	10,4	8,3	8,3	6,2	6,2
Grăsimi animale	4,1	10,4	6,2	4,1	6,2	18,7	8,3
Grăsimi vegetale	65,5	60,4	58,3	66,6	83,3	87,5	83,3
Pâine	23	25	25	25	23	23	14,5
Derivate de cereale	50	45,8	43,7	37,5	50	70,8	50
Cartofi	33,3	37,5	31,2	33,3	25	25	41,6
Legume cu 10% glucide	8,3	2,1	2,1	8,3	-	6,2	-
Legume cu 5% glucide	14,5	14,5	8,3	14,5	14,5	8,3	23
Leguminoase uscate	2,1	4,1	8,3	4,1	23	6,2	8,3
Fructe	12,5	20,8	6,2	18,7	16,6	10,4	10,4
Zahăr	2,1	8,3	14,5	20,8	25	33,3	35,4
Produse zaharoase	25	37,5	14,5	20,8	33,3	25	10,4
Băuturi nealcoolice	86,7	70,8	50	75	66,6	62,5	62,5
Legume conservate	75	56,2	43,7	64,5	70,8	89,5	83,3

TABELUL III

Distribuţia studenţilor medicinişti (%) după consumul de alimente realizat la cină in cele 7 zile ale anchetei (I-VII)

Grupa de alimente	I	II	III	IV	V	VI	VII
Carnea	14,5	20,8	12,5	14,5	16,6	14,5	12,5
Preparate din carne	20,8	10,4	12,5	8,3	6,2	4,2	20,8
Peşte	-	-	6,2	4,2	8,3	2,1	2,1
Lapte şi produse lactate	18,7	29,1	18,7	16,6	12,5	18,7	20,8
Brânzeturi	6,2	16,6	14,5	23	20,8	10,4	12,5
Ouă	2,1	-	2,1	6,2	10,4	4,2	6,2
Grăsimi animale	-	6,2	8,3	10,4	4,2	4,2	6,2
Grăsimi vegetale	14,5	18,7	23	14,5	25	14,5	8,3
Pâine	29,1	31,2	31,2	31,2	29,1	25	18,7
Derivate de cereale	16,6	41,6	39,5	45,8	33,3	29,1	27
Cartofi	25	16,7	12,5	14,5	18,7	10,4	18,7
Legume cu 10% glucide	2,1	2,1	6,2	8,3	6,2	2,1	6,2
Legume cu 5% glucide	10,4	4,2	18,7	10,4	18,7	12,5	10,4
Leguminoase uscate	2,1	6,2	6,2	-	2,1	8,3	2,1
Fructe	32	33,3	29,1	31,2	27	35,4	16,6
Zahăr	8,3	10,4	29,1	45,8	33,3	20,8	20,8
Produse zaharoase	6,2	20,8	12,5	20,8	20,8	20,8	20,8
Băuturi nealcoolice	14,5	16,6	16,6	16,6	18,7	14,5	14,5
Legume conservate	8,3	20,8	31,2	8,3	25	8,3	14,5

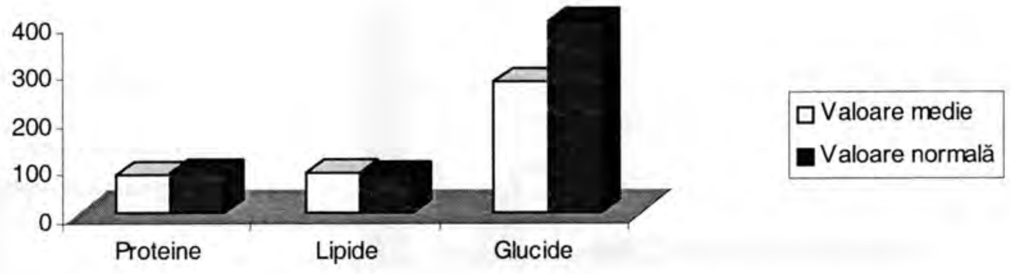


Fig. 1. Valorile medii (g) per consumator ale proteinelor, glucidelor şi lipidelor investigate la nivelul întregului eşantion

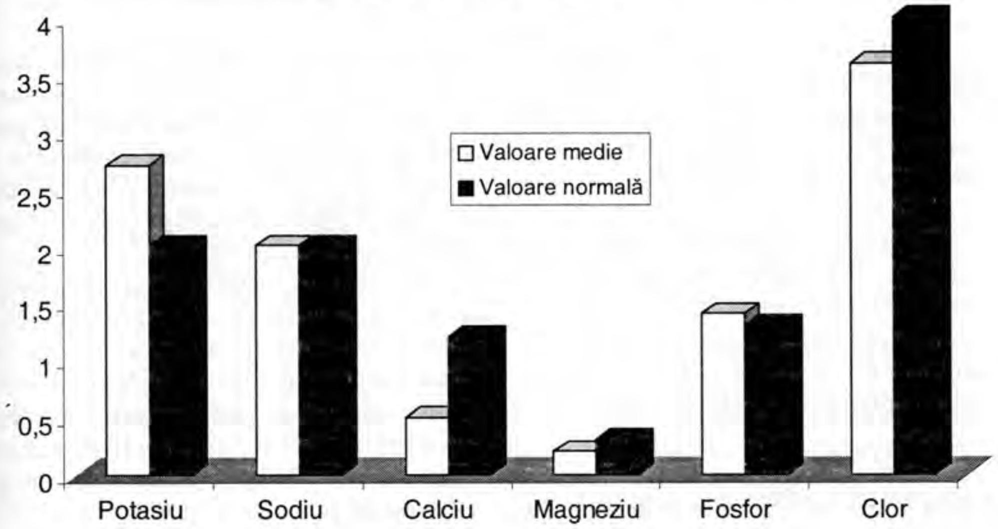


Fig. 2. Valorile medii (g) per consumator ale macroelementelor la nivelul întregului eşantion

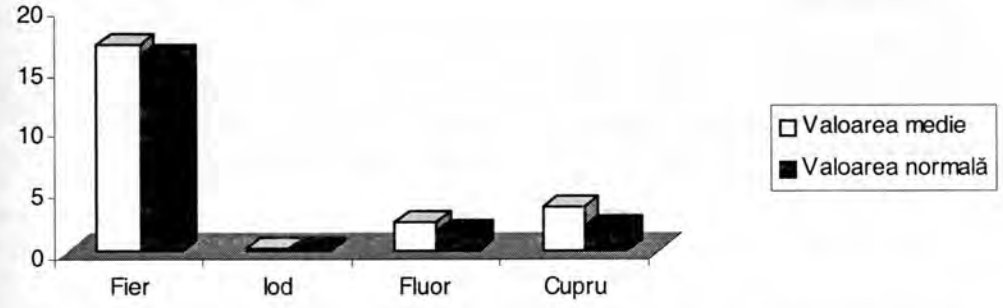


Fig. 3. Valorile medii (g) per consumator ale microelementelor la nivelul întregului eşantion

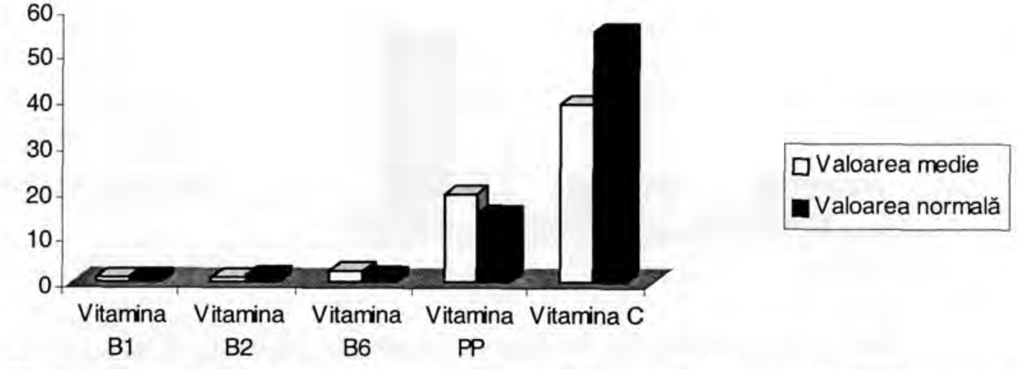


Fig. 4. Valorile medii (g) per consumator ale vitaminelor hidrosolubile la nivelul întregului eşantion

fost scăzut. În ceea ce priveşte vitaminele hidrosolubile s-au constatat următoarele valori medii zilnice per student : vitamina B1 - 1,1 mg, B2 - 1,1 mg, B6 - 2,5 mg, vitamina C - 39,1 mg, vitamina PP - 19,3 mg (fig. 4).

Aportul de vitamine hidrosolubile prin alimente a fost adecvat, cu excepţia vitaminei C al cărei aport a fost scăzut. O explicaţie posibilă este consumul scăzut de fructe, pierderea acestei vitamine prin procesele de păstrare şi prelucrare culinară.

CONCLUZII

S-a constatat o frecvenţă crescută a consumului de pâine, derivate de cereale, băuturi nealcoolice, zahăr şi produse zaharoase la micul dejun, un consum ridicat de grăsimi vegetale, carne, legume conservate şi derivate de cereale la prânz şi un consum frecvent de pâine, derivate de cereale, zahăr şi produse zaharoase la cină.

Prin calculul mediei zilnice a aportului de factori nutritivi per consumator şi compararea cu valorile normale s-a constatat un aport scăzut de proteine, glucide, uşor crescut de lipide, o valoare energetică scăzută, un aport crescut de potasiu şi scăzut de calciu, crescut de fluor şi cupru, scăzut de vitamina A, D şi C.

BIBLIOGRAFIE

1. Dumitrache S, Berilă I. *Igiena alimentaţiei*. Craiova : Lito, 1982, 1-50.
2. Gontea I. *Alimentaţia raţională a omului*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1971, 21-79.
3. Doroftei S, Vlaicu B, Petrescu C, Putnoky S, Fira-Mlădinescu C. *Igiena mediului. Igiena alimentaţiei. Igiena copiilor şi adolescenţilor.* Timişoara : Ed. Eurobit, 2002, 123-186.
4. Mănescu S, Tănăsescu G, Dumitrache S, Cucu M. *Igiena*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1990, 21-50.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ASPECTE LEGATE DE ALIMENTAŢIA COPIILOR DIN DOUĂ COLECTIVITĂŢI RURALE

Adriana Albu[1], Ileana Prejbeanu[2], I. Gavăt[3], Lorena Dănilă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Igienă
3 Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Igiena Alimentaţiei
Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Igienă

ASPECT OF CHILDREN NUTRITIONAL HABITS IN TWO RURAL COMMUNITIES (Abstract) : Food intake and nutritional habits are influenced by many factors. The survey performed in two rural communities close to Roman city, but pending of different counties, shows that there are significant differencies in food intake, related to the socio-economic status. The children from Valea Ursului have a more adequate food intake and the nutritional habits are closer to the ideal behaviour, compared with the children from Băceşti. **Key words** : FOOD INTAKE, NUTRITION, HABITS

În mod simplist putem spune că dezvoltarea copilului constă în transformarea zigotului în individ adult. În realitate este vorba de un proces complex în timpul căruia copilul nu poate fi privit ca un adult în miniatură. Studiul alimentaţiei este important deoarece aceasta joacă un rol important în asigurarea substratului nutritiv necesar desfăşurării proceselor de creştere şi dezvoltare. Totuşi aportul alimentar asigurat copilului este influenţat de mediul socio-cultural adică de venit şi de tradiţii. Din aceste motive studiul alimentaţiei copiilor din mediul rural este foarte important. În acest mediu veniturile sunt mici dar gospodăria proprie asigură mare parte din trebuinţe. De asemenea mediul rural este un mediu relative închis în ceea ce priveşte obiceiurile alimentare. Frecvent se respecă tradiţiile existând puţine preocupări pentru obiceiuri noi. Totuşi tineretul este dornic de nou astfel că apar şi aici diferite modificări ale obiceiurilor alimentare. Aceste modificări trebuie cunoscute de medici pentru a aprecia dacă ele au un impact pozitiv sau negative asupra stării de sănătate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost chestionaţi 71 de elevi de 14-15 ani din clasa a VIII-a. Investigaţia s-a făcut în comuna Valea Ursului din judeţul Neamţ şi în comuna Băceşti din judeţul Vaslui. Ambele commune sunt plasate geografic în jurul oraşului Roman, dar aparţin administrativ de judeţe diferite. În comuna Valea Ursului au fost examinaţi 43 de elevi din care 24 sunt de sex masculin şi 19 fete. În comuna Băceşti au fost examinaţi 28 de elevi din care 11 sunt de sex masculin şi 17 de sex feminin (tabelul I).

Aceşti copii au fost solicitaţi să completeze un chestionar cu întrebări legate de

TABELUL I

Structura pe sex a lotului de studiu

Sex	Masculin		Feminin		Total	
Localitate	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**
Valea Ursului	24	33,8	19	26,8	43	60,6
Băceşti	11	15,5	17	23,9	28	39,4

alimentaţie. Am folosit metoda chestionarului doar într-o singură zi în ambele comune.

Interpretarea rezultatelor s-a făcut prin compararea datelor obţinute de la elevii din cele două localităţi luate în studiu. Pentru aceasta am aplicat testul χ^2 ce consemnează reuşita sau nereuşita la o probă. Pentru cercetări medicale valorile au semnificaţie pornind de la gradul de semnificaţie 0,05.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Ai luat micul dejun?

La această întrebare 93,0% din elevii din Valea Ursului răspund DA, pe când în comuna Băceşti remarcăm doar 53,6% răspunsuri pozitive. Practic jumătate din elevii examinaţi în comuna Băceşti au venit la şcoala în ziua respectivă fără a mânca ceva. Activitatea şcolară este solicitantă mai ales pentru celula nervoasă astfel că aceşti copii sunt expuşi unui risc serios în ceea ce priveşte sănătatea lor (fig. 1).

Renunţarea la micul dejun poate fi influenţată de problemele economice, de unele obiceiuri din familie sau de lipsa timpului necesar. Totuşi în ziua chestionarului în comuna Valea Ursului sunt doar 7,0 % răspunsuri negative, pe când în comuna Băceşti 46,4 %. Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un procent de 0,001, ceea ce reprezintă un semnal de alarmă pentru medicul de familie din comuna Băceşti.

2. Crezi că mănânci prea mult zahăr?

Activitatea şcolară este solicitantă pentru celula nervoasă. Este ştiut faptul că aceste celule folosesc doar energia provenită din metabolizarea glucidelor, deci aceşti tineri au nevoie de zahăr pentru a face faţă activităţii şcolare zilnice. Remarcăm 11 copii (25,6%) din Valea Ursului şi 10 copii (35,7%) din comuna Băceşti care încercuiesc răspunsul DA. Nu este vorba de preocupare pentru menţinerea siluetei, deoarece, per total, din cei 21 de elevi care răspund pozitiv 13 sunt băieţi şi 8 fete.

3. Mănânci legume crude?

Legumele crude asigură aportul de vitamina C necesară copiilor pentru asigurarea unei creşteri normale. Prepararea termică a legumelor distruge o mare parte din vitamină, deci este important consumul sub formă proaspătă (fig. 2). Din păcate acest consum depinde de obiceiurile alimentare ale familiei, dar şi de situaţia economică a acesteia. În familiile cu mulţi copii se preferă realizarea unor mâncăruri fierte pentru a sătura toţi membrii familiei. De asemenea o parte din legumele din curte sunt vândute pentru a se obţine bani.

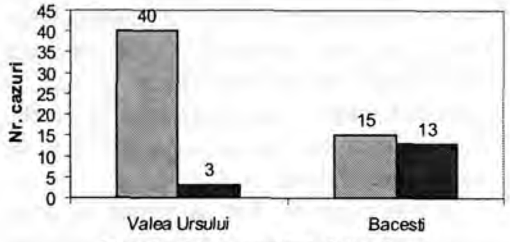


Fig. 1. Ai luat micul dejun?

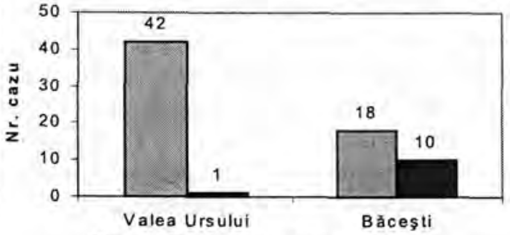


Fig. 2. Consumul de legume crude

TABELUL II

Frecvenţa consumului zilnice de legume

Localitate		Consum					
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**>4**
Valea Ursului	Nr	-	-	13	7	5	18
	%	-	-	30,2	16,3	11,6	41,8
Băceşti	Nr	7	7	9	1	2	2
	%	25	25	32,1	3,6	7,1	7,1

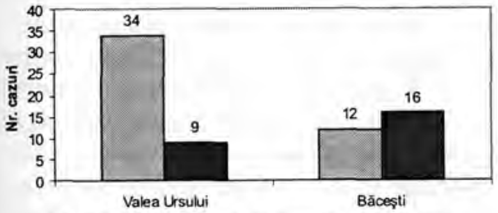


Fig. 3. Consumul de legume la gustare

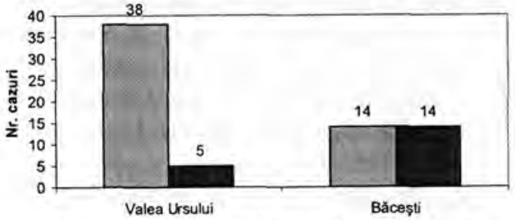


Fig. 4. Consumul de fructe la *micul dejun*

În comuna Băceşti 35,7% din elevi răspund NU faţă de elevii din comuna Valea Ursului unde acest răspuns apare doar în 2,3% din cazuri. Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,001 demonstrând existenţa unor obiceiuri alimentare sănătoase la populaţia din comuna Valea Ursului.

4. Mănânci legume când iei o gustare?

Legumele reprezintă o gustare preferată de 79,1% din Valea Ursului şi de 42,8% din elevii din Băceşti (fig. 3). Legumele reprezintă o gustare potrivită deoarece sunt bogate în vitamine dar nu oferă un aport caloric crescut. Totuşi peste jumătate (57,2%) din elevii din Băceşti nu o preferă. Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,01 deci există diferenţe în ceea ce priveşte obiceiurile alimentare ale familiilor din cele două localităţi studiate.

5. De câte ori pe zi mănânci legume?

Uneori necesarul energetic este asigurat printr-un consum crescut de legume sau alte alimente ce nu asigură un aport calitativ remarcabil (tabelul II). Această situaţie se întâlneşte frecvent în mediul rural unde aportul de legume nu pune probleme deosebite. În comuna Valea Ursului predomină familiile în care legumele sunt consumate de mai multe ori pe zi şi nu există situaţii în care legumele să nu fie consumate zilnic. În comuna Băceşti remarcăm doar 7,1% familii în care consumul de legume este frecvent dar şi 25,0% cazuri în care legumele nu sunt consumate zilnic. Avem unele semne de întrebare asupra acestor răspunsuri negative deoarece supa conţine legume, iar cartofii sau fasolea sunt tot legume.

În Valea Ursului predomină situaţiile în care legumele sunt consumate de mai multe ori pe zi (41,8%) pe când în Băceşti predomină consumul de una-două ori pe zi (57,1%). Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,01 demonstrând deosebiri de obiceiuri alimentare între zone apropiate geografic.

6. Mănânci fructe la micul dejun?

Consumul de fructe la micul dejun este o problemă deoarece ele nu asigură aportul energetic necesar susţinerii activităţii şcolare (fig. 4). Frecvent copilul primeşte un măr pe care îl mănâncă pe drumul către şcoală şi are în geantă un alt măr care va reprezenta gustarea. Remarcăm 88,4% elevi din Valea Ursului şi 50% elevi din Băceşti pentru care fructele reprezintă micul dejun obişnuit. Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,001 indicând faptul că în comuna Valea Ursului

TABELUL III

Consumul zilnic de fructe

Localitate		**Consum**					
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**>4**
Valea Ursului	Nr	-	-	8	7	4	24
	%	-	-	18,6	16,3	9,3	55,8
Băceşti	Nr	6	6	10	5	-	1
	%	21,4	21,4	35,7	17,9	-	3,6

fructele sunt preferate la micul dejun, pe când în comuna Băceşti ele sunt preferate la micul dejun doar atunci când există. Se ştie faptul că în dimineaţa chestionarului în comuna Băceşti 46,4% din elevi nu consumaseră micul dejun.

7. De câte ori pe zi mănânci fructe proaspete?

Consumul de fructe proaspete contribuie la menţinerea stării de sănătate. Totuşi un consum excesiv poate fi datorat abundenţei de produse sau preferinţei în detrimentul altor produse (tabelul III). În comuna Valea Ursului peste jumătate din copii consumă fructe de mai multe ori pe zi. În acelaşi timp nu există situaţii în care să fie încercuit răspunsul “0” sau “1. În comuna Băceşti predomină consumul de două ori pe zi (35,7%), iar 21,4% din copii încercuiesc răspunsul “0” şi alţi 21,4% răspunsul “1”.

Între cele două localităţi apar diferenţe statistic semnificative la un p de 0,001 în ceea ce priveşte consumul zilnic de fructe. Se pune întrebarea “Ce determină aceste diferenţe?” Este vorba de două localităţi rurale apropiate geografic în care producţia alimentară este asemănătoare. Cu toate acestea consumurile zilnice de fructe sunt foarte diferite. Bănuim că este vorba de elementul economic diferit în cele două judeţe. În judeţul Vaslui sărăcia impune familiei comercializarea fructelor pentru a obţine obţine un venit. În judeţul Neamţ nivelul economic al familiilor este mult mai bun astfel că aceste produse sunt consumate în casă.

8. Bei lapte la micul dejun?

Laptele este un aliment ideal pentru micul dejun. El are o valoare nutritivă mică dar este bogat în principii nutritive deci asigură elementul de calitate. Din nefericire 43,7 % din elevii examinaţi nu consumă lapte la micul dejun (fig. 5). Între cele două localităţi studiate există totuşi unele diferenţe în ceea ce priveşte consumul de lapte la micul dejun. În comuna Valea Ursului doar 32,6% tineri răspund negativ pe când în Băceşti remarcăm 60,7% răspunsuri negative. Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,05. Din fericire aceste diferenţe vizează doar consumul de lapte la micul dejun deoarece per total consumul de lapte este asemănător. Aceste diferenţe evidenţiază deosebiri în ceea ce priveşte unele obiceiuri alimentare ale familiei şi nu consumul zilnic de lapte. Copiii din Băceşti nu consumă lapte la micul dejun, dar îl consumă în alte momente ale zilei (probabil seara) ceea ce este tot sănătos.

9. Consideri că greutatea ta este: tocmai bună, prea mare sau prea mică?

Aprecierea asupra propriei greutăţi corporale porneşte tot din familie. Din păcate în mediul rural există încă ideea “grasă şi frumoasă” astfel că aceste păreri sunt puţin credibile. Pe tot lotul remarcăm 83,1% răspunsuri de “tocmai bună”, 1,4% răspunsuri de “prea mare” şi 15,5% aprecieri de “prea mică”.

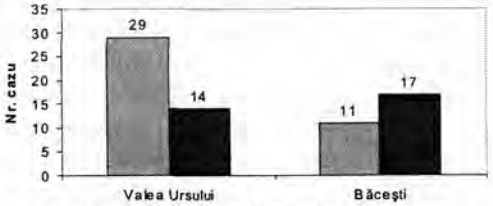


Fig. 5. Consumul de lapte la micul dejun

TABELUL IV

Părerea copiilor despre propria greutate

Greutate	**Bună**		**Prea mare**		**Prea micăl**	
Localitate	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**
Valea Ursului	38	88,4	1	2,3	4	9,3
Băceşti	21	75	-	-	7	25

Din păcate nu am avut posibilitatea de a cântări elevii pentru a vedea în ce măsură părerea lor coincide cu standardele naţionale (tabelul IV).

În Valea Ursului remarcăm 88,4 % copii cu valori considerate bune şi 11,6% copii cu valori mari (2,3%) sau mici (9,3%) ale greutăţii corporale. În Băceşti remarcăm 75,0% copii cu valori normale şi 25,0% elevi cu valori mici ale greutăţii corporale. Din păcate este o apreciere subiectivă dar diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic. În cele două localităţi rurale funcţionează probabil acelaşi criteriu de autoapreciere astfel că rezultatele sunt asemănătoare.

CONCLUZII

În comuna Valea Ursului au luat micul dejun 93,0% din copiii chestionaţi şi 53,6 % în comuna Băceşti. Diferenţele constatate sunt statistic semnificative la un p de 0,001. Micul dejun este reprezentat în special de ouă si fructe. Micul dejun este considerat important de marea majoritate a copiilor, chiar şi de cei care nu-l respectă.

În comuna Valea Ursului legumele sunt consumate de mai multe ori pe zi (41,8%), pe când în comuna Băceşti legumele sunt consumate cel mai frecvent de 1-2 ori pe zi (57,1%). Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,001.

Fructele reprezintă un mic dejun obişnuit pentru aceşti elevi. Remarcăm 88,4% răspunsuri pozitive în Valea Ursului şi 50% răspunsuri pozitive în Băceşti astfel că diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,001.

Majoritatea elevilor consumă lapte o dată sau de 2 ori pe zi, astfel că diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic. Consumul de lapte este legat de prezenţa în gospodărie a unei vaci deoarece cumpărarea zilnică nu este accesibilă acestor familii. Laptele este un mic dejun preferat de 67,4% din familii din Valea Ursului şi de 39,3% familii din Băceşti. Diferenţele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,05.

Greutatea corporală a copiilor este considerată frecvent ca fiind tocmai bună (88,4%). Din păcate elevii nu au fost cântăriţi deci nu ştim dacă această apreciere subiectivă este reală.

Rezultatele au scos în evidenţă existenţa unor diferenţe majore în alimentaţia copiilor chestionaţi. Aceste diferenţe sunt cu atât mai importante cu cât este vorba de două comune apropiate geografic (în jurul oraşului Roman), dar plasate administrativ în două judeţe diferite. Pentru specialiştii în domeniu astfel de studii oferă informaţii remarcabile ce pot sta la baza unor viitoare programe de sănătate publică.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexa L, Gavăt V. Igienă. Iaşi: Litografia U.M.F., 1994.
2. Gavăt V, Indrei LL. Alimentaţia omului sănătos. Iaşi: Ed. Contact International, 1995
3. W.H.O. The growth chart. Geneva, 1986
4. Berger K. The Developing Person Through Childhood and Adolescence. New York: Warth Publishers Inc, 1986.
5. W.H.O. - Urbanisation and its implications for child health. Geneva, 1988.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

VARIABILE PSIHO-SOCIALE ŞI MEDICALE ÎN EVALUAREA STATUSULUI SĂNĂTĂŢII BOLNAVULUI DE ARTROZĂ

Clementa Vartolomei[1], A.G.T. Cozma[1], Vl.D. Bejan[2]
1 Institutul de Sănătate Publică Iaşi
2 Policlinica nr.1 Iaşi

PSYCHOLOGICAL, SOCIAL AND MEDICAL ITEMS USED TO ASESS ARTHRITIS PATIENTS HEALTH STATUS (Abstract) : One of the characteristic of the modern world is the continuum increase of the elderly people, and subsequently the increase of pathology related to ageing. Among the most common health problems, related to age increase, is joint related pathology, mainly arthritis. Assessing life quality of the patients with arthritis is using the hypothesis that their health status, depends on the patients ability to take decisions and to implement the decisions taken. The new concept, introduced by the World Health Organization (W.H.O.), in order to evaluate life quality of the patients with arthritis, is that of the "healthy ill person". This concept reconsiders "health" and "illness" as opposites, and does appreciate that "health" and "illness" are both part of a continuum. The standardized tool used to appreciate the life quality of the patients with chronic illnesses is the Nottingham Health Profile (NHP). The authors did apply the Romanian version of the NHP to 50 patients with arthritis registered in the Rheumatology Out - Patients Clinic, no. 1, Iasi. The results analysis demonstrated that the NHP questionnaire is a valuable tool able to assess health status of patients with arthritis. The NHP is worthy to use also for clinical monitoring of the patients with arthritis. An interesting analysis result is that the duration of the illness does not correlate with the self-perception of the degree of severity of the arthritis. The most specific scales are those related to Pain and Mobility. **Key words** : NOTTINGHAM HEALTH PROFILE, ARTHRITIS, PAIN, MOBILITY, QUALITY OF LIFE

În evaluarea calităţii vieţii bolnavului de artroză se porneşte de la ipoteza că statusul sănătăţii este funcţie de capacitatea pacientului de a lua decizii şi de a le pune în practică. Evaluarea calităţii vieţii bolnavului cu artroză a necesitat introducerea unui nou concept, "persoană condiţionat sănătoasă" sau "persoană bolnavă sănătoasă" (healthy ill person), concept introdus de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii, care porneşte de la ipoteza că aparenta ireconciliere dintre boală şi sănătate se poate rezolva, prin reconsiderarea termenilor de boală şi sănătate, nu ca stări polare, ci ca pe un continuum. Remarcăm, faptul că, din această perspectivă, termenii de bază sunt în relaţie cu situaţia desemnată prin artroză şi individul aflat, atât în context social, cât şi în circumstanţe personale. Din această perspectivă, definiţia bolnavului se operaţionalizează, în termeni de status şi rol, iar condiţia bolnavului (statusul sănătăţii acestuia) este măsurată prin performanţele în roluri normale. Capacitatea pacientului de a lua decizii şi de a le pune în practică este indicatorul principal al achiziţionării "statusului de bolnav condiţionat sănătos". Achiziţionarea acestui status este marcată de reevaluarea cunoştinţei şi experienţei, de recăpătarea încrederii bolnavului că îşi poate determina propria existenţă în condiţii de boală.

Din această perspectivă, se impune ca o necesitate utilizarea unor instrumente de

lucru capabile să măsoare, în manieră standardizată, calitatea vieţii bolnavului de artroză.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 50 de bolnavi cu artroză cu diverse localizări, bolnavi aflaţi în evidenţa Cabinetului de Reumatologie, Policlinica nr.1 din Iaşi, bolnavi aflaţi la domiciliu în momentul anchetării.

În cadrul unei colaborări cu Institutul Galen din Marea Britanie, condus de Profesorul Stephen McKenna, a fost realizată o versiune Românească a chestionarului Profilul Sănătăţii Nottingham (Nottingham Health Profile). Este unul dintre chestionarele selectate în nucleul de bază al instrumentelor de lucru promovate de OMS pentru obţinerea unor date internaţionale comparabile. În acelaşi timp, este unul dintre cele mai utilizate chestionare în Europa şi America de Nord. Chestionarul poate fi utilizat atât în studiile clinice, cât şi în cele populaţionale. Autorii recomandă utilizarea acestui chestionar în următoarele domenii :

- Evaluarea măsurilor medicale sau sociale pre/post intervenţie ;
- Măsurarea efectelor bolii, comparativ, pentru diverse grupuri ;
- În studiile privitoare la diverse grupuri populaţionale la care se estimează o frecvenţă mare a persoanelor cu scoruri mari ;
- Monitorizarea, în timp, a modificărilor intervenite în starea bolnavilor cronici ;
- Metodă auxiliară în cadrul intervenţiilor clinice ;
- Triajul clinic al unor grupuri de pacienţi.

Notingham Health Profile este disponibil în 17 limbi şi, în acest moment, şi în limba română. Subscalele acestui chestionar sunt următoarele :

1. Energie ;
2. Durere ;
3. Reacţii emoţionale ;
4. Somn ;
5. Izolare socială ;
6. Mobilitate fizică.

Urmând indicaţiile autorilor, am realizat o versiune ehivalentă din punct de vedere cultural şi relevantă pentru utilizatorii locali. Procedura impusă de autori pentru traducere este cea a utilizării a două grupuri :

- unul bilingv ;
- un grup de bază format de necunoscători ai limbii engleze cu un nivel de studii cel mult mediu. Acest din urmă grup are prioritate în stabilirea formulării itemilor.

Au urmat proceduri îndelungate de adaptare pe diverse loturi populaţionale până când s-a ajuns la forma finală a chestionarului.

Una dintre etapele de validare a chestionarului a fost fundamentată pe utilizarea categoriei de bolnavi menţionată mai sus.

REZULTATE

Rezultatele pe care le prezentăm în continuare, nu fac referinţă la calculele care privesc standardizarea chestionarului, deşi au fost utilizate şi în acest scop, ci la evaluarea statusului sănătăţii bolnavilor de artroză luaţi în studiu. Scorurile pot lua valori pe o scală între 1 şi 100, iar scorurile înalte obţinute la aceste scale desemnează un status al sănătăţii precar.

O primă menţiune este aceea că, relativ la sexe, testul Mann Withney nu a pus în evidenţă diferenţe semnificative pentru nici una dintre scalele cuprinse în chestionar.

Singurele variabile discriminate semnificativ în funcţie de grupele de vârstă sunt Reacţiile Emotionale (Kruskal-Wallis Test, $\chi^2 = 14,1151$, $p = 0,0149$), Somnul (Kruskal-Wallis Test, $\chi^2 = 12,2929$, $p = 0,0175$) şi Izolarea Socială (Kruskal-Wallis Test, $\chi^2 = 11,841$, $p = 0,0387$)

Ocupaţia şi starea civilă nu determină semnificativ nivelul scorurilor la nici una dintre scalele cuprinse în chestionar.

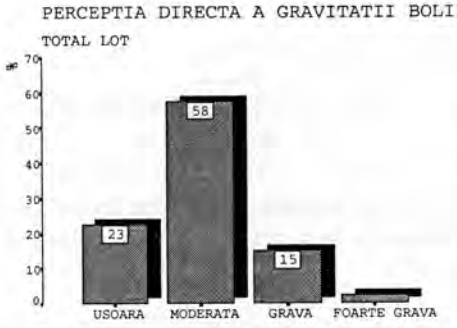


Fig. 1. Estimarea gravităţii bolii conform gradulului de percepţie al pacientului

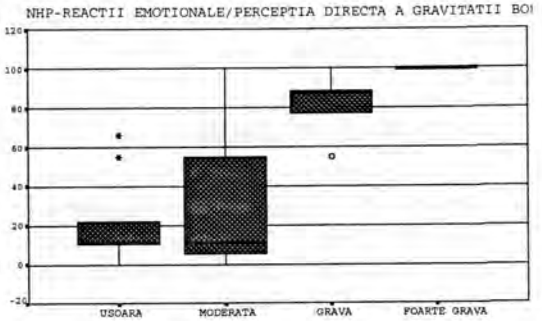


Fig. 2. Estimarea gradului de percepţie a gravităţii bolii după reacţiile emoţionale

Paradoxal, durata bolii nu prezintă corelaţii foarte mari cu scorurile la scalele luate în studiu. Cea mai mare corelaţie există între durata bolii şi scorurile la scala Somn (Pearson r=0,5159, p =0,002).

În continuare, este prezentată analiza scorurilor pentru fiecare scală a Profilului de Sănătate Nottingham, relativ la percepţia directă a bolii.

Frecvenţa cea mai mare a evaluărilor pe o scală ierarhică cu patru trepte egale este pe treapta "moderată", dar şi frecvenţa subiecţilor care consideră boala "gravă" este relativ mare.

Observăm o creştere semnificativă a scorurilor la scala Reactii Emoţionale (Kruskal-Wallis Test, χ^2 =13,1660, p=0,0036) relativ la perceptia directă a gravitaţii bolii. Percepţia bolii pe treapta "gravă" este însoţită de creşterea bruscă a scorurilor şi restrângerea plajei de valori în jurul valorii 80 a scalei.

Variabila Energie este operaţionalizată prin prezenţa sau absenţa stărilor de oboseală, de capacitate de efort, astfel încât această scală caracterizează artrozele. În acelaşi timp, această scală poate avea o dublă determinare : psihică şi fizică.

Scorurile la această scală sunt semnificativ diferite pentru diverse trepte de percepţie a gravităţii bolii (Kruskal-Wallis Test, χ^2= 12,0373, p=0 ,0073). Dacă plaja scorurilor la treptele "uşoară" şi "moderată" este relativ întinsă, în cazul ultimilor două trepte care desemnează evaluări pesimiste, scorurile iau valori maxime.

Se observă faptul că primele două trepte "uşoară" şi "moderată" acoperă o realitate psihologică relativ asemănătoare, date fiind valorile scorurilor care sunt mult mai apropiate, Testul Mann Whitney nu pune în evidenţă diferenţe semnificative. În acelaşi timp, se înregistrează o creştere semnificativă a scorurilor atunci când se iau în calcul scorurile subiecţilor la următoarele două trepte. (Kruskal-Wallis Test, χ=11,8978, p=0 ,0077).

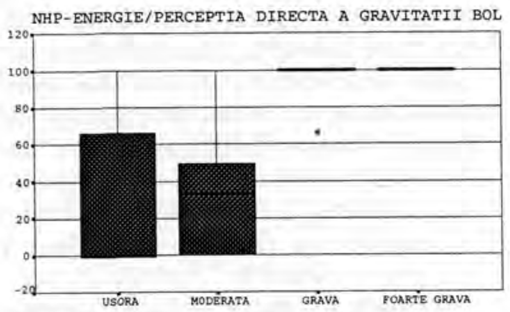


Fig. 3. Estimarea gravităţii bolii după statusul energetic al pacientului

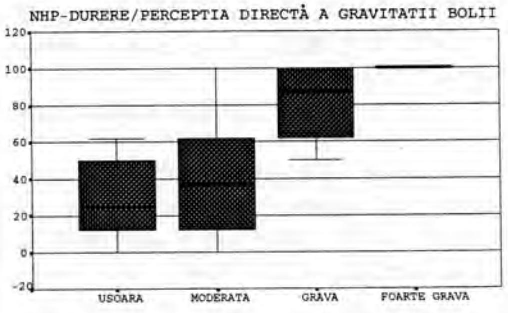


Fig. 4. Scala de estimare a garvităţii bolii după percepţia durerii

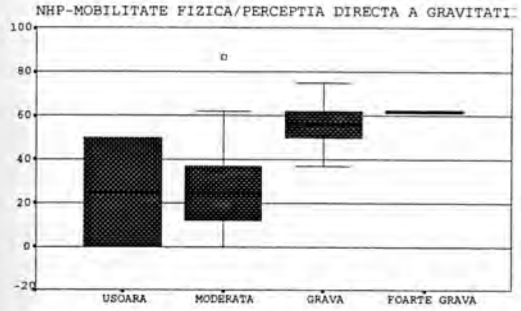


Fig. 5. Percepţia gravităţii bolii în funcţie de mobilitatea fizică

Pentru un aspect foarte specific al artrozelor cum este Mobilitatea fizică, itemii care acoperă scala corespunzătoare se referă atât la capacitatea de a performa anumite mişcări sau activităţi cotidiene, cât şi la capacitatea de deplasare pe anumite distanţe. Mai mult decât oricare dintre celelalte scale, Mobilitatea fizică permite estimări cu privire la gradul de dependenţă/ independenţă al subiectului. În acelaşi timp, scorurile obţinute la această scală permit estimări cu privire la funcţionalitatea fizică a bolnavului. Nivelele de gravitate percepute ale bolii discriminează semnificativ scorurile la scala de Mobilitate fizică (Kruskal-Wallis Test, χ^2= 10,1582, p=0 ,0173).

Deşi este o boală somatică, foarte relevante s-au dovedit a fi scalele cu dublă determinare : fizică şi psihică, sau cele cu determinare preponderent psihică. Alături de durere, tulburările de somn sunt acuzele cel mai frecvent invocate de pacienţi indiferent de boală, localizare etc.

În artroze, tulburările de somn sunt semnificativ diferite relativ la perceptia bolnavului cu privire la gravitatea bolii (Kruskal-Wallis Test, χ^2= 10,0553, p=0 ,0181).

Izolarea socială poate fi considerată un indicator sintetic al consecinţelor bolii. Reamintim faptul că bolnavii studiaţi de noi se află la domiciliu şi, datorită unor exigenţe metodologice care ţin de standardizarea chestionarului, au fost aleşi astfel încât, la momentul anchetării, să nu fie sub tratament. Prin urmare, din punct de vedere medical, nici unul dintre pacienţi nu se afla într-o fază acută. Ca urmare, fenomenul de izolare socială datorat bolii nu se instalase, de unde şi scorurile relativ mici la această scală. De altfel, izolarea socială, o consecinţă majoră a deficienţelor fizice şi psihice, în general, apare la nivele mari de gravitate a bolii. Cu toate acestea există diferenţe semnificative relativ la percepţia gravităţii bolii (Kruskal-Wallis Test, χ^2= 7,9167, p=0 ,0478) (fig. 7).

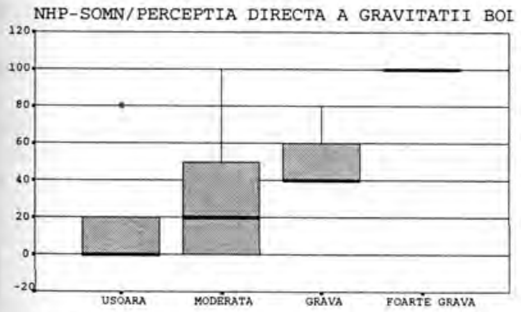


Fig. 6. Estimarea gravităţii bolii după durata perioadei de somn

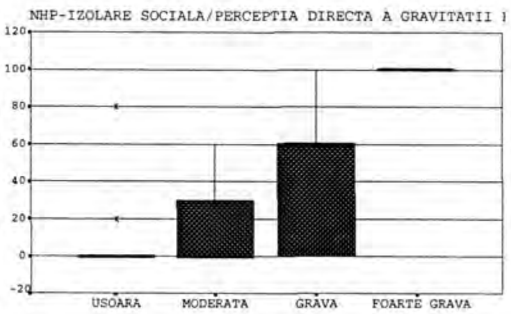


Fig. 7. Gravitatea bolii după percepţia izolării sociale

Un tablou al corelaţiilor între scorurile la toate scalele Profilului de Sănătate Nottingham pune în evidenţă corelaţii foarte înalte între Reacţiile Emoţionale şi Somn (Pearson, r=0,8132, p =0,000), Reacţii Emoţionale şi Izolare Socială (Pearson, r=0,8230, p =0,000), Durere şi Mobilitate fizică (Pearson, r=0,8063, p =0,000).

CONCLUZII

- Deşi Profilul de Sănătate Nottingham este un chestionar general de evaluare a statusului sănătăţii, scalele precum şi itemii care le compun s-au dovedit a fi relevante pentru artroză ;
- Faptul că factorii demografici nu discriminează semnificativ scorurile la majoritatea scalelor chestionarului, ne conduce la ideea că acest chestionar măsoară, cu precădere, nivelul deficienţelor induse de o boală şi nu nivelul funcţionalităţii sociale ;
- Concluzia precedentă recomandă utilizarea Profilului de Sănătate Nottingham, inclusiv în monitorizarea clinică a bolnavului cu artroză, iar la această concluzie ne conduce şi faptul că treptele din scala de percepţie a gravităţii bolii au o putere de discriminare mare a scorurilor pentru toate scalele cuprinse în chestionar ;
- Cele mai specifice scale s-au dovedit a fi cele de Durere şi Mobilitate Fizică, scale la care plaja scorurilor este mai mică comparativ cu celelalte scale, situându-se în jurul valorii 20 ;
- Scorurile la scalele cu determinare preponderent psihică acoperă o plajă mult mai largă, luând, uneori, valori extreme, de unde concluzia unei reactivităţi psihice foarte variată la această boală ;
- Durata bolii, paradoxal, nu se corelează cu gravitatea scorurilor din diverse scale ;
- Există o reactivitate psihică foarte variată la pacienţii cu artroză.

BIBLIOGRAFIE

1. European Guide to Nottingham Health Profile, The European Group for Quality of Health Measure, Montpellier, France, 1992.
2. Health Promotion and Chronic Illness. Discovering a New Quality of Health. Kaplun A eds. WHO Regional Publications, European Series, 61, 1984.
3. Kovářová M, Szilasiová A, Beresová A, Nagyová I, VanDijk, VanDan Heuvel WJA. The Nottingham Health Profile in Assessment of Life Quality in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol* 2000; XIV: 4.
4. Prieto L, Alonso J. Exploring health preferences in sociodemographic and health related groups through the paired comparison of the items of the Nottingham Health Profile. *J Epidemiol Com Health* 2000; 54: 537-543.
5. Schroll M, Schlettwein D, van Staveren W, Schlienger JL. Health Related Quality of Life and Physical Performance. JNHA 2002; 6: 1.
6. Uutela T, Hakala M, Kautiainen H. Validity of the Nottingham Health Profile in a Finnish outpatient population with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2003; 42: 841-845.
7. SERVER/GALEN/Sharon Docs/NPH/Romania/NPH/Adaptation.doc. 08 05 1998.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CONSUMUL DE ALCOOL LA POPULAŢIA TÂNĂRĂ

L.L. Indrei[1], Mihaela Elena Cărăuşu[2], Adriana Albu[3], Lorena Dănilă[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Igiena Alimentaţiei
2 Disciplina de Management Sanitar
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Igienă

ALCOHOL INTAKE IN YOUNG ADULTS (Abstract): Even if chronic alcohol consumption in our group of young adults is under 10% (7.8%) we must take into account that another 30% are circumstantial alcohol users. The alcohol intake is more frequent in males and in young adults with academic degree. In order to rehabilitate an alcoholic, all the factors (medical, social and economic) must be adressed. Many people consider at this moment that alcoholism is no longer just a behaviour problem, but a disease that must be diagnosed and treated properly. **Key words**: ADULT, ALCOHOLISM, BEHAVIOUR

Studiul de faţă a constat în efectuarea unei anchete de tip transversal privind consumul de alcool la un lot de 102 subiecţi, cu vârste între 23 şi 32 de ani de ambele sexe şi cu pregătire educaţională medie şi superioară, şi şi-a propus să analizeze efectele consumului abuziv de alcool la populaţia tânără.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat pe un eşantion format din 56 de persoane de sex masculin (54,9%) şi 46 (45,1%) de sex feminin. După nivelul de instrucţie şcolară, 70,6% au studii superioare, iar 29,4% au studii medii. Persoanele chestionate provin din mediu universitar (studenţi de la facultăţile de Medicină, Farmacie, Drept şi Arhitectură). Dintre aceştia 64,7% sunt necăsătoriţi şi 35,3% căsătoriţi, cu vârste cuprinse între 23 şi 32 de ani

Pentru realizarea studiului s-a utilizat chestionarul AUDIT, cu 10 întrebări, cu referire strictă numai la consumul de alcool.

Pentru evaluarea răspunsurilor am folosit criteriile standard de diagnostic folosite în validarea AUDIT.

A. Dependenţa de alcool (cel puţin trei întrebări obligatorii)

1. Dorinţa puternică (compulsivă) de a utiliza substanţa respectivă.
2. Capacitate redusă de control a consumului (în termenii debutului, întreruperii sau nivelului de consum).
3. Prezenţa simptomelor fiziologice de sevraj atunci când consumul de alcool este redus sau întrerupt sau se consumă alcool pentru a atenua sau evita simptomele de sevraj.
4. Semne evidente de toleranţă la efectele substanţei.
5. Renunţarea sau reducerea altor activităţi plăcute sau interese datorită consumului de alcool.
6. Persistenţa în consumarea substanţei m ciuda evidentelor consecinţe nocive.

B. Consumul nociv de alcool

1. Semne clare că folosirea de substanţă

determină (sau are o mare influenţă) tulburări fizice şi psihice.

2. Natura neplăcerilor este clar identificabilă şi specificată.

3. Tipul de consum persistă cel puţin o lună sau se produce repetat pe parcursul unei perioade de 12 luni.

4. Subiectul nu satisface criteriile dependenţei de alcool.

C. Consumul riscant de alcool

Bărbaţi - 3-7 unităţi de alcool aproape zilnic sau 7 sau mai mult de 7 unităţi de cel puţin 3 ori pe săptămână ;

Femei - 2 - 5 unităţi aproape zilnic sau mai multe unităţi de cel puţin trei ori pe săptămână.

O unitate standard a fost definită ca echivalentul a 13,5 g etanol. Definirea unei unităţi standard a fost bazată pe conţinutul băuturilor alcoolice, astfel : 1 pahar vin = 125 ml, 1 sticlă de bere = 500 ml, 1 pahar spirtoase = 40 ml.

REZULTATE

Răspunsuri la întrebările din chestionarul AUDIT, care au fost cotate cu cifre de la 0 la 4.

La prima întrebare, *„De câte ori aţi consumat băuturi alcoolice în ultimul an de zile ? "* s-au obţinut rezultatele (fig. 1) : 6 răspunsuri de *negare* a consumului de alcool ; 15 răspunsuri pentru *„o dată pe lună sau mai puţin"* ; 32 răspunsuri pentru *„de 2-4 ori pe lună"* ; 37 răspunsuri pentru *„de 2-3 ori pe săptămână"* ; 12 răspunsuri pentru *„de 4 şi peste 4 ori pe săptămână"*.

La întrebarea a doua, *„Câte unităţi de alcool aţi consumat într-o zi (în medie), atunci când aţi folosit băuturi alcoolice ? "*, s-au obţinut : 47 răspunsuri pentru *„între 1-2 unităţi"* ; 49 răspunsuri pentru *„între 3-4 unităţi"* ; 6 răspunsuri pentru *„între 5-6 unităţi"* ; 0 răspunsuri pentru *„între 7-9 unităţi"* şi pentru *„10 şi peste 10 unităţi"*.

La a 3-a întrebare, *„De câte ori aţi consumat mai mult de 6 unităţi de alcool pe zi ? "*, s-au obţinut : 72 răspunsuri pentru *„niciodată"* ; 18 răspunsuri pentru *„mai mult decât o dată pe lună"* ; 12 răspunsuri pentru *„o dată pe lună"* ; 0 răspunsuri pentru „săptămânal" ; 0 răspunsuri pentru *„zilnic sau aproape zilnic"*.

La a 4-a întrebare, *„De câte ori v-aţi apucat de băut alcool şi nu v-aţi putut opri ? "*, s-au obţinut : 91 răspunsuri pentru *„niciodată"* ; 6 răspunsuri pentru *„mai mult decât o dată pe lună"* ; 5 răspunsuri pentru *„o dată pe lună"* ; 0 răspunsuri pentru „săptămânal" şi pentru *„zilnic sau aproape zilnic"*.

La a 5-a întrebare, *„De câte ori nu v-aţi putut îndeplini obligaţiile zilnice (la locul de muncă, familiale etc.) din cauza băuturii în ultimul an de zile ? "*, s-au obţinut : 84 răspunsuri pentru *„niciodată"* ; 15 răspunsuri pentru *„mai puţin decât o dată pe lună"* ; 2 răspunsuri pentru *„o dată pe lună"* ; 1 răspunsuri pentru „săptămânal" ; 0 răspunsuri pentru *„zilnic sau aproape zilnic"*.

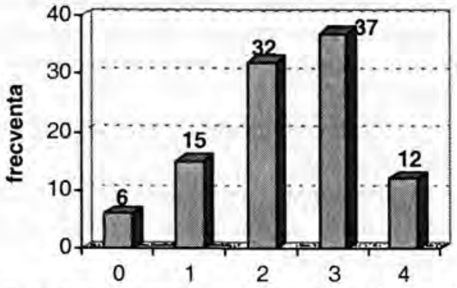


Fig. 1. Analiza frecvenţei consumului de alcool

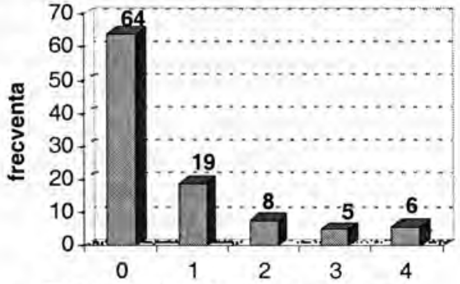


Fig. 2. Analiza frecvenţei prezenţei sentimentului de remuşcare sau vinovăţie după consumul de alcool

La a 6-a întrebare, *„De câte ori aţi simţit nevoia să luaţi o gură de alcool (o duşcă) dimineaţa pentru a depăşi starea de mahmureală în ultimul an de zile ? "*, s-au obţinut : 71 răspunsuri pentru *„niciodată"* ; 28 răspunsuri pentru *„mai puţin decât o dată pe lună"* ; 1 răspunsuri pentru *„o dată pe lună"* ; 1 răspunsuri pentru *„săptămânal"* ; 1 răspunsuri pentru *„zilnic sau aproape zilnic"*.

La a 7-a întrebare, *„De câte ori aţi avut, în ultimul an, un sentiment de remuşcare sau vinovăţie după consumul de băuturi alcoolice ? "*, s-au obţinut (fig. 2) : 64 răspunsuri pentru *„niciodată"* ; 19 răspunsuri pentru *„mai puţin decât o dată pe lună"* ; 8 răspunsuri pentru *„o dată pe lună"* ; 5 răspunsuri pentru „săptămânal" ; 6 răspunsuri pentru *„zilnic sau aproape zilnic"*.

La a 8-a întrebare, *„De câte ori, în ultimul an de zile, vi s-a întâmplat să nu vă amintiţi ce s-a petrecut cu dumneavoastră în noaptea trecută, datorită consumului de alcool ? "*, s-au obţinut : 84 răspunsuri pentru *„niciodată"* ; 15 răspunsuri pentru *„mai puţin decât o dată pe lună"* ; 3 răspunsuri pentru *„o dată pe lună"* ; 0 răspunsuri pentru *„săptămânal"* şi pentru *„zilnic sau aproape zilnic"*.

La a 9-a întrebare, *„Aţi fost implicat în accidente (rutiere, la locul de muncă etc.) datorate faptului că aţi consumat băuturi alcoolice ? "*, s-au obţinut : 93 răspunsuri de negare ; 6 răspunsuri afirmative - legate de trecutul subiectului ; 3 răspunsuri afirmative - legate de prezentul subiectului.

La a 10-a întrebare, *„O rudă, un prieten sau un medic s-au arătat îngrijoraţi de consumul dumneavoastră de alcool sau v-au sugerat să întrerupeţi consumul de alcool ? "*, s-au obţinut : 86 răspunsuri de negare ; 9 răspunsuri afirmative - legate de trecutul subiectului ; 7 răspunsuri afirmative - legate de prezentul subiectului.

DISCUŢII

Chestionarul AUDIT a permis relevarea următoarelor aspecte la populaţia feminină care a luat parte la realizarea studiului (fig. 3) : 65,2% dintre persoanele intervievate nu au consumat băuturi alcoolice în ultima lună ; 30,4% consumă ocazional alcool ; 2,2% au consumat cantităţi medii de alcool în mod repetat ; 2,2% sunt consumatori cronici de alcool.

Prelucrarea datelor din chestionarul AUDIT pentru persoanele de sex masculin a permis relevarea următoarelor aspecte (fig. 4) : 53,6% dintre persoanele intervievate nu au consumat băuturi alcoolice în ultima lună ; 30,4% sunt consumatori oca-

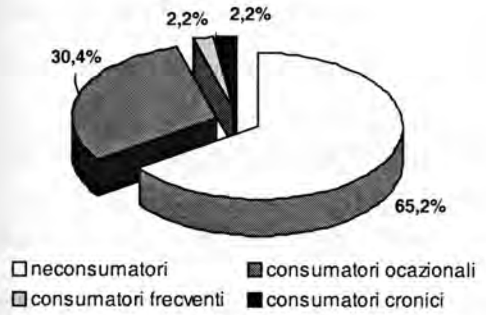


Fig. 3. Repartiţia în procente a consumului de alcool la persoanele de sex feminin

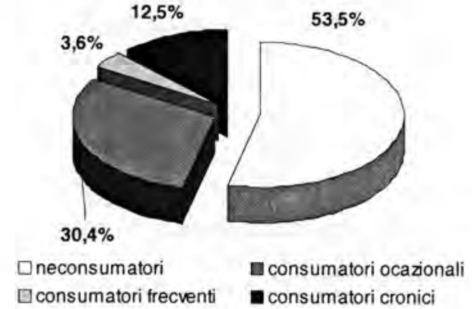


Fig. 4. Repartiţia în procente a consumului de alcool la persoanele de sex masculin

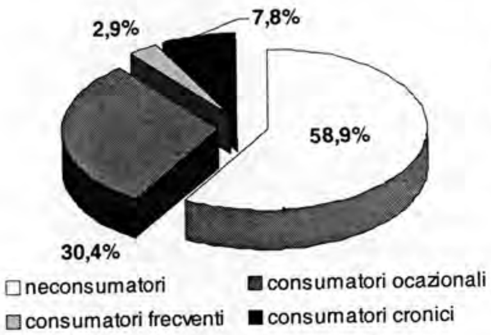


Fig. 5. Repartiția în procente a consumului de alcool

zionali de alcool; 3,6% au consumat cantități medii de alcool în mod repetat; 12,5% sunt consumatori cronici de alcool.

În fig. 5 este reprezentată repartiția procentuală a consumului de alcool conform rezultatelor chestionarului AUDIT. Se observă că 58,8% dintre subiecți nu au consumat alcool.

30,4% dintre subiecți sunt consumatori ocazionali de alcool. Se știe foarte bine că poporul român are acea „genă" de latinitate și că orice prilej de bucurie, fie că sunt sărbătorile creștine, fie că sunt sărbătorite zile de naștere sau promovarea unui examen dificil (în cazul studenților), bucuria nu ar fi așa de mare fără un strop de alcool.

2,9% dintre subiecți consumă frecvent alcool, dar în cantități moderate, toți fiind necăsătoriți.

Un semnal de alarmă ar trebui tras pentru cei 7,8% dintre subiecți care „se bucură" de consumul cronic de alcool. Observăm că dinte aceștia 7 sunt necăsătoriți. Studiile superioare constituie un „stres", pentru toți cei depistați cu abuz de alcool. O primă explicație ar putea fi dată de faptul că cei cu studii superioare frecvent nu își găsesc un loc de muncă la nivelul pregătirii și sunt nevoiți să improvizeze și să se adapteze.

Recuperarea alcoolicului presupune triada: diagnostic, pronostic, tratament. Cei mai mulți promovează existența unei noi entități clinice - alcoolismul ca boală. Ea este multidisciplinară: medicală, biologică, juridică, socială.

CONCLUZII

Acest chestionar este relevant pentru tema studiului, întrebările fiind sugestive pentru evaluarea consumului de alcool.

BIBLIOGRAFIE

1. Ivan A. *Coordonate moderne în epidemiologia și medicina omului sănătos*. Iași, Litografia IMF, 1990.
2. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence. *J Substance Abuse* 2003; 9: 110.
3. Ellickson PL et al. Teenagers and alcohol misuse in the United States: By any definition, it's a big problem. *Addiction* 1996; 91 (10): 1489-1503.
4. Ashley MJ, Olin JS, LeRiche WH, Komaczewski A, Schmidt W, Rankin JG. Morbidity in alcoholics: Evidence for accelerated development of physical disease in women. *Arch Int Med* 1997; 137: 883-887.
5. Fraser AG, Rosalki SB, Gamble GD, Pounder RE. Inter-individual and intra-individual variability of ethanol concentration-time profiles: Comparison of ethanol ingestion before or after an evening meal. *Br J Clin Pharmaco* 1995; 40: 387-392.
6. *** National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA). 1996 Youth Fatal Crash and Alcohol Facts, June 1998.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

PYREXIA OF UNKNOWN ORIGIN AND HIV INFECTION IN A MIDDLE AGED WOMEN. A CASE STUDY

S. Meadipudi, Laura Florea, A. Covic
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
"C.I.Parhon" Hospital IVth Nephrology Clinic

PYREXIA OF UNKNOWN ORIGIN AND HIV INFECTION IN A MIDDLE AGED WOMEN. A CASE STUDY (Abstract): Pyrexia of unknown origin (PUO) is defined as a prolonged fever of more than 3 weeks duration and which resists a diagnosis after a week in hospital. Here we present a case admitted in our hospital with fever of prolonged duration,esophageal candidiasis,multiple systemic symptoms and infections.she was diagnosed as being infected by HIV and presenting with AIDS related complex with no clear details of the source of infection.There is no significant history of exposure, sexual transmission or blood transfusions. The only mode suggestive of acquiring HIV in this case was probably due to her repeated hospital admissions and repeated intravenous infusions. She also had history of dental procedures which may be a considerable factor. **Key words**: PYREXIA OF UNKNOWN ORIGIN, HIV, AIDS RELATED COMPLEX

CASE HISTORY

A 49 yr old female pensioner residing in Horlesti village in the district of Iasi, Romania was admitted in our hospital with chief complaints of fever of prolonged duration for approximately 3 months associated with chills, pain in the hypogastium, left loin pain, decreased appetite, marked weight loss in the past 3 months, asthenia, dysphagia, dryness of tongue and dyspnea for moderate exertion.

She had a past history of cerebro-vascular accident(CVA) before 24 yrs with right sided hemiplegia and right facial hemiparesis for which she took treatment in Bucharest. On enquiry it was found that she had multiple perfusions and infusions during her stay in the hospital. There was no history of blood transfusions. There is also history suggestive of urinary tract infection with *Proteus* post catheterization during her stay. Following this incident she had repeated urinary infections every year for which she took several antibiotics irregularly and on the counter for many years. Patient in her 33 yrs of age was diagnosed as having severe-hypertension (240/90 mmHg) for which she was on treatment with β-blockers and Ca channel blockers. Later after one year she had a CVA for the second time and was admitted in the hospital with quadriparesis where she was diagnosed as having multiple sclerosis and was prescribed prednisolone for 2 years. Since the last 4 years she observed that there is increased frequency of urinary tract infections and was diagnosed as having chronic pyelonephritis and was given antibiotics.

There is no history suggestive of travel abroad, sexually transmitted diseases and multiple sex partners. She had dental problems for which she underwent some dental procedures. Her obstetric history suggested that she had one spontaneous abortion in

TABLE I

Differential Diagnosis

1. 2.	Chronic Pyelonephritis & Cystitis	Loin Pain, Suprapubic pain, repeated urinary infections with E. Coli.
3.	Chronic active viral hepatitis	Past history of Hepatitis, anorexia, weight loss.
4.	Autoimmune diseases (SLE,Vasculitis)	Young female, Joint tenderness, multi system symptoms.
5.	Immunodeficiency diseases (HIV,Tuberculosis,neoplasm)	Oral Candidiasis, Dyspnea, weight loss, anorexia, history of recurrent infections.

her first trimester of pregnancy and also noticed high blood pressure during pregnancy. Menstrual and gynecological history was normal. Family history suggestive of hypertension, diabetes and cerebrovascular accident. She is nonalcoholic and nonsmoker.

She was apparently OK until last 6 months when she was admitted to the gastroenterology department with fever, dysphagia, dyspepsia, epigastric pain and suprapubic discomfort. During her one month stay in the hospital she was investigated and treated with appropriate medications for having esophageal candidiasis, chronic duodenal ulcer, chronic hepatitis with markedly raised hepatic enzymes and alkaline phosphatase levels (SGOT-510 IU/L, SGPT- 323 IU/L, AF - 1100 IU/L). Hepatitis B and C were absent. Her Hb was 9.6 g% WBC - 6200/mm^3, Plt -116000/mm^3. Urine culture - *E. coli* was grown. She was given ampicillin for 10 days, Intravenous infusions with antifungals for candidiasis. Her general condition improved in due course and was discharged with advise and treatment.

However, she observed that her general health to be deteriorating gradually and her urinary symptoms and dysphagia persisted with marked weight loss (approximately 12 kgs in 3 months) and fever. She was admitted in the gastroenterology hospital for investigation where her urine culture was positive for *E. coli* infection. She was referred to our hospital (Clinica IV, Nefrologie,"Dr. C.I. Parhon" Hospital, Iaşi, Romania) for further evaluation and management.

CLINICAL EXAMINATION

On examination she was cachectic, moderately built, moderately nourished, well conscious and cooperative. Tongue was coated white suggestive of oral candidiasis, mucous membranes were pale and dehydrated. There is no lymphadenopathy, cyanosis, clubbing, jaundice. She had multiple joint tenderness bilaterally. Temperature - 38.5°C, BP - 110/60 mmHg, Pulse - 120/min. Bowel and bladder normal.

Abdomen was soft, no rigidity, no organomegaly, no ascites, bruit was present in the abdominal aorta and a murmur was heard in the area of left renal artery. Tenderness was elicited in the hypogastrium and left loin. Pulmonary, cardiac and neurological examinations were normal.

DISCUSSION

As the urine culture was negative urinary tract infection was ruled out and hepatitis was not present as the bilirubin and hepatic enzymes were normal, Serology was negative for Hepatitis B and C. Neither there is significant findings suggestive of autoimmune diseases as all the antibodies (ANA, Anti Phospholipid antibodies) done were absent. C3 levels were low and CRP levels were raised suggestive of active infection. Oral candidiasis,stool culture positive for fungi, active infection (streptococci found in one set of blood culture) and CXR findings of hilar infiltrates (pneumonia) were suggestive of immunodeficiency disorder. Tuberculin test was negative and no other findings were suggestive for neoplasm.Two sets of blood samples were sent for HIV serology.

TABLE II

Investigations

Haematology	Biochemistry	Immunology	Urine
Hb - 8.8 g% WBC - 6500/mm^3 Plt- 230000/mm^3 ESR- 105mm/hr Heinz Bodies - Absent	Bl. Urea - 26 mg% S. creatinine - 1.0 g/dl S. electrolytes : Na+- 141.4 mmol/l, k+ - 4.23 mmol/l, Cl - 101.3 mmol/l, HCO_3 - 26 mmol/l, Bl. Glucose 0.97mg%, S. amylase 83IU/l, SGOT-10IU/L, SGPT - 22 IU/L, GGT - 28 IU/L, CPK - 35U/L, S. cholesterol-146mg/dl, Triglyceride - 131mg/dl, S.Bilirubin - 0.94mg/dl (total & Indirect), S.Ferritin 81micg/dl, Fibrinogen - 315mg%	C_3 - 44, C RP- 48, ANA-Absent, HBsAg - Absent, Hep C Ag - Absent, Immunoelectropheresis : Total protein - 74.5 g/l, showed decrease in albumin Alfa 2 and mildly raised gamma globulins. Tuberculin test - negative after 72hrs	Alb - Absent, Sugar - Absent, Micro - 1Leuc/hpf, numerous epithelial cells Urine Culture : negative

TABLE III

Other Investigations

Chest X Ray P.A view	bilateral hilar opacities and infiltrations.
Echo cardiography & ECG	normal
Ultrasound of abdomen	hyperecogenic hepatic parenchyma and a small left kidney and urinary baldder.spleen,pancreas,bileducts appeared normal.
Rectosigmoidoscopy	internal and external haemorrhoids
Stool culture	Fungi was grown
Opthalmo-scopy	Grade II Hypertensive changes

Meanwhile, she was started on antibiotics according to the blood culture sensitivity and in spite of that her general condition deteriorated gradually day by day and showed signs of septic shock. She was started on a 3 day course of methylprednisolone 1 g for which she responded well and was afebrile for two days. She became febrile on the third day after initiating steroids. Ultimately, her serum samples were positive for both HIV 1 and 2 viruses by ELISA and was diagnosed as PUO due to HIV infection and AIDS related complex (Systemic Candidiasis, probably *Pneumocystis carinii* pneumonia as suggested by the CXR). Sputum culture, Western Blot and CD4 counts were not done as she was transferred to Infectious Diseases hospital for further evaluation and management.

CONCLUSION

PUO is one of the clinical conditions which are challenging the physicians and health care professionals in obtaining an accurate diagnosis.With the emergence of new life threatening infections like AIDS and more recently SARS in the community, we should be careful to protect ourselves while taking appropriate steps to come to a diagnosis in the interest of the patient. We recommend that screening for HIV should

be done routinely in all those presenting with PUO. It is also worth considering it as a primary investigation who are immunocompramised as suggested in this case by oesophageal candidiasis, weight loss, and other opportunistic infections. This would help us to avoid unnecessary investigations, for optimal utilization of our time and most importantly to help the patient by referring to infectious diseases hospital thereby prolonging the duration of life by initiating anti-retro viral therapy on the right time.

REFERENCES

1. Collazos J. Secret Agents : The Menace of Emerging Infections. *BMJ* 2002 ; 325 : 49.
2. Hurwitz B. The Epidemic Streets : Infectious Disease and the Rise of Preventive Medicine 1865-1900. *BMJ* 1994 ; 309 : 281.
3. Evans RH. Pyrexia of unknown origin. *BMJ* 1997 ; 314 : 583.
4. *** Infectious diseases. In : *Harrison's Principles of Internal Medicine Textbook*. 20th ed.
5. *** Pyrexia of unknown origin. In : *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 5th ed.

NOUTĂŢI

CREŞTEREA STATURALĂ A COPIILOR CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ

În prezent nu este pe deplin definit care este nivelul optim al parathormonului (PTH) la copiii cu insuficienţă renală cronică (IRC). Un grup de cercetători de la Department of Nephro-Urology, Institute of Child Health şi Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics din Londra au încercat să identifice velocitatea creşterii la copiii cu IRC şi la care PTH are valori normale. Au analizat retrospectiv datele la un lot de 99 copii (77 băieţi) a căror rată de filtrare glomerulară (GRF) era $< 41 mL/min/1,73m^2$ şi au avut o urmărire la 3 luni pentru cel puţin 2 ani. Vârsta la intrarea în studiu a fost între 0,5 - 6 ani şi colectarea datelor a continuat până la vârsta de 10 ani sau până la începerea tratamentului cu hormon de creştere sau a terapiei de supleere renală. GRF medie a fost de $22 mL/min/1,73m^2$. După perioada de urmărire, nivelurile de calciu şi fosfor serice au fost aproximativ egale cu mediana valorilor normale corespunzătoare. Nivelul seric al PTH a fost la limita superioară a normalului. Scorul deviaţie standard a taliei (Height standard deviation score-Ht SDS) la intrarea în studiu a fost de -1,73. Pe perioada studiului, modificările medii ale HtSDS au fost de +0,3, semnificativ mai mari decât în populaţia generală, unde nu se aşteaptă modificări (P=0,004). Doza medie de carbonat de calciu a fost de 150 mg/kg/zi şi cea de 1-OH calcidol a fost de 0,015mg/kg/zi. Rata de creştere a fost independentă de toţi parametrii incluzând vârsta, nivelul PTH, folosirea nutriţiei enterale şi prescrierea de 1-OH calcidol. Rezultatele arată că o accelerare a creşterii tinzând spre valori normale ale taliei se poate înregistra la copiii cu IRC dacă terapia medicală reuşeşte să menţină PTH la valori normale (Waller S, Ledermann S, Trompeter R, Van't Hoff W, Ridout D, Rees L. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Ped Nephrol* 2003 ; 12 : 1236-1241).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

IMPORTANŢA DIAGNOSTICULUI PRECOCE ÎN CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Ioana Dana Alexa[1], Laurette Graziella Cozma[2], Gina Constantinescu[1], Larisa Panaghiu[3], Oana Paraschiv[4], Florentina Palade[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
2 Institutul de Igienă şi Sănătate Publică
Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon" Iaşi
3 Clinica Medicală IV
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
4 Clinica de Reumatologie

EARLY DIAGNOSIS IN HYPERTROPHIC CARDIOMIOPATHY - CASE REPORT (Abstract) : Disproportionate heart muscle enlargement compared with little or no chamber enlargement are characteristic for hypertrophic cardiomiopathy (HCM). The clinical course of HCM is highly variable. Many patients are asymptomatic or mildly symptomatic and may be relatives of patients with known disease. Unfortunately, the first clinical manifestation of the disease may be sudden death, frequently occuring in children and young adults, often during or after physical exertion. We present 2 cases of HCM who emphasize the variability of clinical and ECG modifications and underline the importance of routine ecocardiography in patients with atypical cardiac symptoms in order to identify the disease and prevent high risk for sudden death. **Key words** : HYPERTROPHIC CARDIOMIOPATHY, ECOCARDIOGRAPHY, SUDDEN DEATH

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afecţiune miocardică de cauză necunoscută caracterizată prn hipertrofie ventriculară marcată, distribuită fie egal la sept şi peretele liber fie asimetric, cuprinzând în special septul, însoţită sau nu de obstrucţie sistolică dinamică ventriculară (1,2,3).

Există o mare variabilitate a tulburărilor clinice în CMH ce variază de la persoane asimptomatice la pacienţi având ca simptome principale dispneea, durerile anginoase, sincopa sau palpitaţiile. Diagnosticul este sugerat de datele clinice şi ECG, confirmarea fiind realizată prin ecocardiografie, care furnizează elementele esenţiale de diagnostic şi de evaluare funcţională (4).

Evoluţia CMH este variabilă şi în general imprevizibilă, grevată de apariţia complicaţiilor - insuficienţă cardiacă prin ischemie miocardică (fibroză progresivă) sau infarct miocardic patent, moarte subită prin tulburări de ritm ventriculare, instalarea fibrilaţiei atriale, endocardită bacteriană. Uneori se poate produce dilatarea cordului cu subţierea pereţilor, CMH transformându-se în cardiomiopatie dilatativă cu progresie spre insuficienţă cardiacă (5).

Tratamentul CMH vizează îndepărtarea simptomelor, prevenirea complicaţiilor şi reducerea riscului de moarte subită. Se vor evita în special efortul fizic susţinut, activităţile sportive, preparatele digitalice, eventual nitraţii. Tratamentul simptomelor se face cu beta-blocante, blocante de calciu sau antiaritmice (în special amioaronă). Când tratamentul farmacologic este ineficient sau contraindicat iar obstrucţia este importantă se poate recurge la tratament chirurgical sau, mai rar, la stimulare cardiacă (6,7,8).

Această formă de cardiomiopatie este considerată principala cauză de moarte subită la persoanele tinere, aparent sănătoase. Scenariul clasic în aceste situaţii este cel al unui bărbat tânăr, de constituţie atletică ce decedează brusc, pe terenul de sport sau în piscină. Variabilitatea manifestărilor clinice şi paraclinice face ca această afecţiune să fie diagnosticată tardiv sau întâmplător. Exemplificăm prezentând 2 cazuri din experienţa clinicii a IV-a Medicală.

CAZUL I

Pacienta G.M. de 63 de ani din Iaşi, care se internează după decelarea ECG a unor modificări severe de ischemie miocardică depistate în ambulator, fără expresie clinică sugestivă.

Din antecedentele personale menţionăm că este cunoscută de 2 ani cu diagnosticul de infarct miocardic acut subendocardic şi HTA esenţială st. I, pentru care urmează tratament cu coronarodilatatoare şi beta-blocante până în urmă cu 4 luni.

Examenul obiectiv relevă suflu sistolic parasternal stâng şi apexian gradul 3/6.

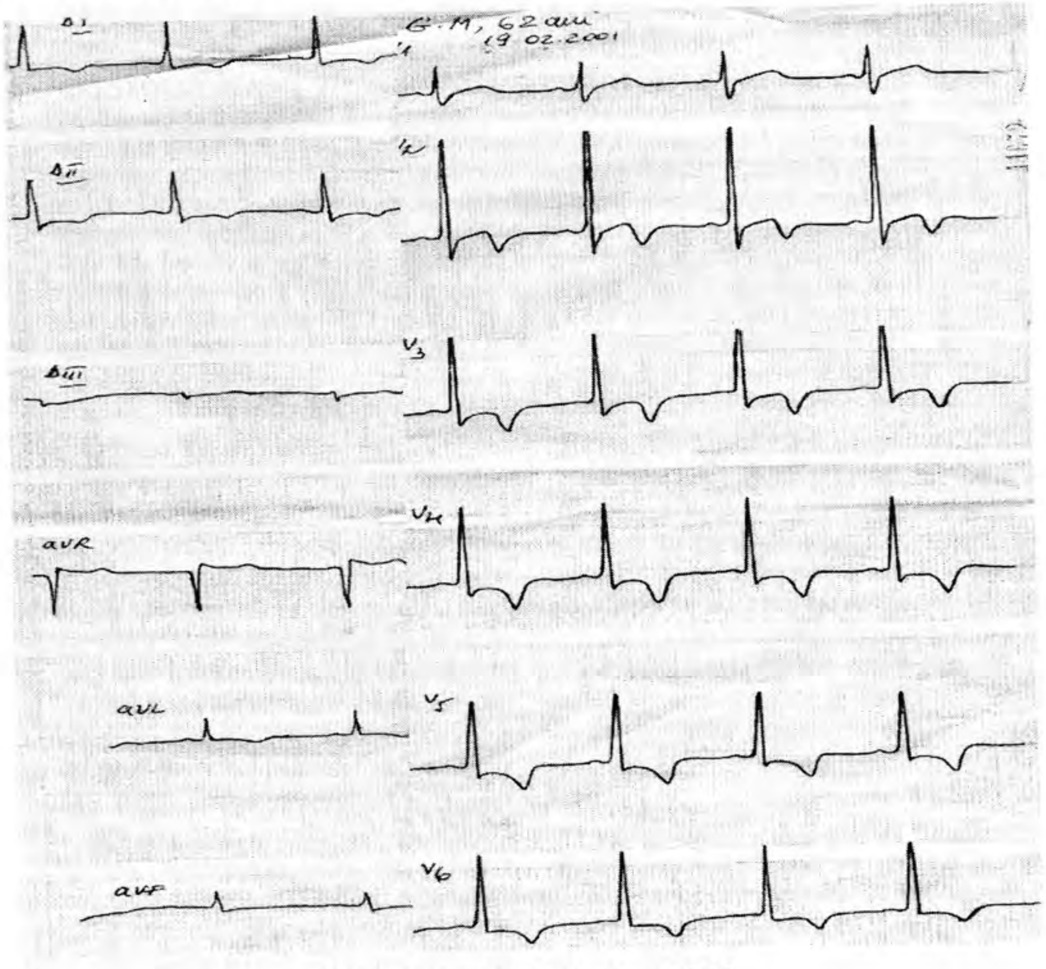


Fig. 1. Aspectul ECG al pacientei G.M.

Aspectul ECG este prezentat în fig. 1. Radiografia toracică relevă alungirea arcului inferior stâng. Explorarea ecocardiografică relevă hipertrofie importantă a SIV, 16-17 mm în porţiunea medie, cu jumătatea apicală hipokinetică ; hipertrofie moderată a PPVS, 12-13 mm ; nu se decelează SAM (systolic anterior movement), ca indicator al caracterului obstructiv al bolii.

Diagnosticul final a fost de cardiomiopatie hipertrofică neobstructivă iar conduita terapeutică a constat în indicaţii pentru stilul de viaţă (evitarea eforturilor fizice excesive şi susţinute) şi dispensarizare clinică şi ecocardiografică prin ambulatorul de specialitate. Evoluţie bună sub tratament cu doze mici de beta-blocante la 12 luni de la luarea în evidenţă.

CAZUL II

Pacienta C.M., 71 de ani, din judeţul Iaşi, care se internează pentru dispnee la eforturi minime, palpitaţii şi dureri toracice anterioare cu iradiere posterioară, cu debut

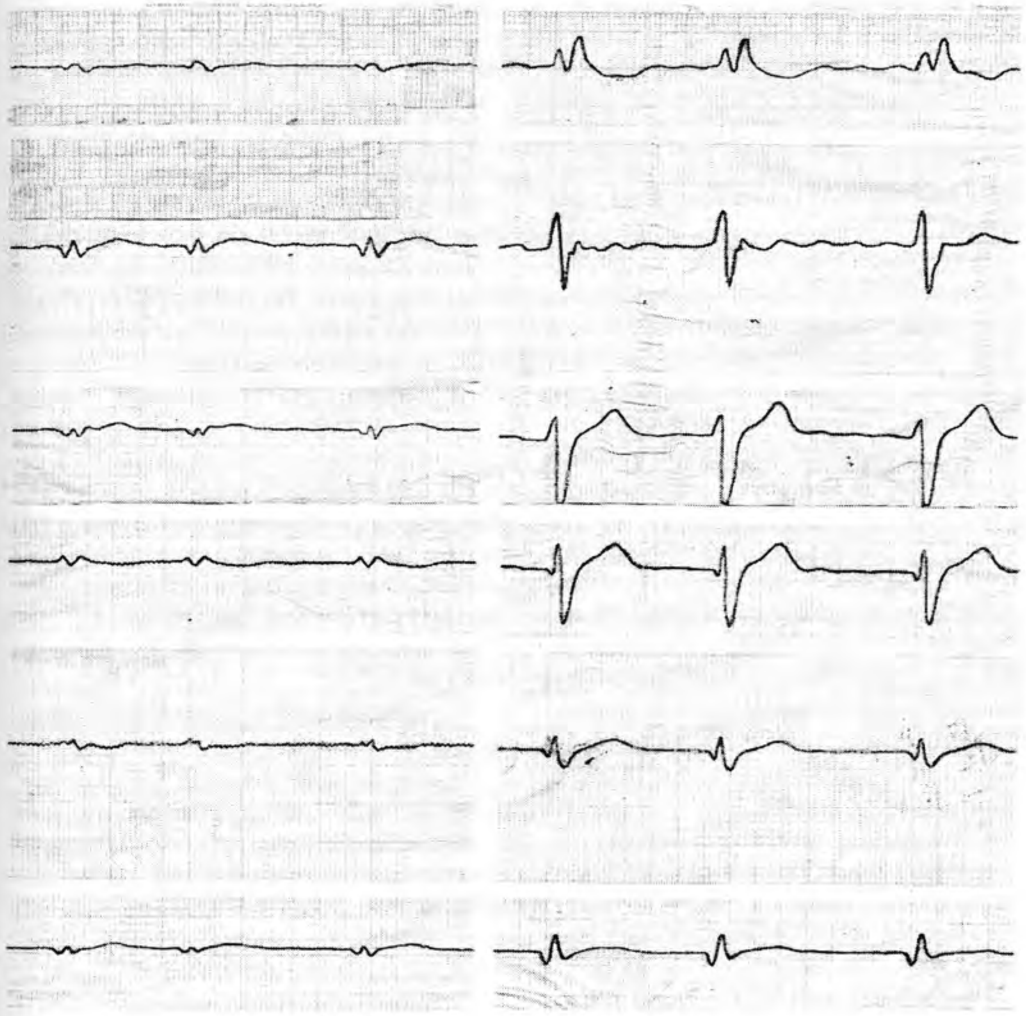


Fig. 2. Aspectul ECG al pacientei C.M.

în urmă cu 2 săptămâni, precipitate probabil de nerespectarea regimului dietetic şi a tratamentului digitalo-diuretic.

Este o pacientă cu antecedente de infarct miocardic infero-lateral, BRD şi bloc AV gradul I de 3 ani şi cu fibrilaţie auriculară de 2 ani.

Examenul clinic confirmă existenţa cardiomegaliei, a fibrilaţiei auriculare şi a unui suflu mezosistolic gradul 3/6 în focarul mitralei.

Explorările paraclinice:

- radiografia toracică: cord cu diametrul transvers mărit, ICT = 0,55, cu alungirea arcului inferior stâng
- Aspectul ECG este prezentat în fig. 2:
- Ecocardiografic: hipertrofie importantă a SIV, 21 mm, cu textură neomogenă, perete lateral VS = 20 mm, mişcare sistolică anterioară (SAM) a valvei mitrale intermitentă.

Diagnosticul final a fost de: cardiomiopatie hipertrofică obstructivă complicată cu flutter atrial cu bloc variabil, infarct miocardic infero-lateral stadiul cronic, BRD. Bloc AV gradul I, insuficienţă cardiacă clasa III NYHA. Evoluţie favorabilă a fenomenelor de insuficienţă cardiacă sub tratament digitalo-diuretic la 6 şi 12 luni de la luarea în evidenţă.

DISCUŢII

CMH nu are o simptomatologie clinică şi nici un aspect ECG propriu care să orienteze diagnosticul dar trebuie investigată oridecâte pacientul acuză lipotimii repetate, dureri cu caracter anginos şi palpitaţii iar aspectul ECG este bizar. Cele mai frecvente modificări ECG sunt (8, 9):

- hipertrofia ventriculară stângă
- alterările primare ale repolarizării ventriculare
- subdenivelări ST, ce pot fi impresionante (10)
- modificări ale undei T, ce pot fi foarte importante, uneori cu unde T gigante (varietatea japoneză a CMH apicale)
- BRS sau BRD (rar)
- unde Q patologice (în 20-50% din cazuri), mai ales în derivaţiile inferioare şi laterale, asocierea acestora cu unde T inversate făcând dificil diagnosticul ECG de infarct miocardic în afara perioadei acute
- unde P mitrale (în 30% din cazuri)
- sindrom WPW (în 1-2% cazuri)
- aritmii de diferite tipuri (atenţie la tulburările de ritm cu prognostic sever, ex. tahicardia ventriculară).

Ecocardiografia 2D este metoda de elecţie pentru diagnosticul CMH. Angiocardiografia şi cineangiografia sunt mijloacele cele mai precise de diagnostic (11).

Preocuparea majoră în CMH este prevenirea morţii subite ce apare de obicei în cursul unui efort fizic susţinut sau în primele ore ale dimineţii. Nu s-a găsit nici o corelaţie între riscul de moarte subită şi severitatea simptomelor sau a gradului de obstrucţie a bolii. Nu există până în prezent factori favorizanţi cerţi pentru moartea subită, cei mai probabili fiind:

- factorul genetic: anumite mutaţii genetice (ex. troponina T) se asociază cu risc înalt de moarte subită chiar şi în cazurile fără hipertrofie importantă; alte mutaţii (ex. lanţurile uşoare de beta-miozină) au risc scăzut pentru moartea subită chiar dacă se asociază cu dilatare cardiacă importantă (12, 13)
- antecedentele familiale de moarte subită (14)
- antecedentele personale de stop cardiac (15)
- vârsta < 30 ani
- tulburările de ritm severe depistate la monitorizarea Holter ECG (ex. tahicardie ventriculară susţinută sau episoade frecvente de tahicardie ventriculară nesusţinută)
- sincope recurente, mai ales la copii
- dilatare cardiacă severă

Membrii familiei unei persoane cu CMH trebuie supuşi unui examen ecocardiografic şi/sau genetic (16,17) pentru a identifica riscul pentru moarte subită. Odată diagnosticată boala, examenul ecocardiografic trebuie repetat la intervale regulate, mai ales la persoanele cu risc înalt, pentru depista eventualele complicaţii ce pot fi tratate medicamentos, ceea ce va îmbunătăţi calitatea vieţii şi speranţa de viaţă (18).

BIBLIOGRAFIE

1. Wynne J, Braunwald E. The Cardiomiopathies and Myocarditides. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Edition, 2001.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
3. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P et al. Epidemiology in hypertophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858-864.
4. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J* 1996; 17: 1056-1064.
5. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000; 84: 476-482.
6. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil induced improvement in left ventricular filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853-864.
7. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-785.
8. Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd edition. Lippincott, 2002.
9. Savage DD, Seides SF, Clark CE et al. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978; 58: 402-409.
10. Alfonso F, Nihoyannopoulos P, Stewart J et al. Clinical significance of giant negative T waves in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 965-971.
11. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785-789.
12. Sanbe A, Nelson D, Gulick J et al. In vivo analysis of an essential myosin light chain mutation linked to familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2000; 87: 296-302.
13. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation* 1998; 97: 2230-2236.
14. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988; 318: 1255-1257.
15. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-2218.
16. Maron BJ. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomiopathy, long QT-syndrome, and Marfan syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1460.
17. Niimura H et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomiopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248.
18. Doevendans PA. Hypertrophic cardiomiopathy: Do we have the algorithm for life and death? *Circulation* 2000; 10: 1224.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE CAZURI CLINICE

HEMANGIOMATOZA DIFUZĂ A FICATULUI

Carmen Mihalache[1], **Dana Dumitrache**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Urgenţe Chirurgicale
2 Clinica de Boli Infecţioase

LIVER DIFFUSE HEMANGIOMATOSIS - CASE REPORT (Abstract): Hemangiomatosis of the liver is growing in the last decades, because of the abdominal imagistic's progresses: brain CT scan, MRI. In the presented case, the onset was with simptomes and biochemical disorders characteristic for acute viral hepatitis, with negative serological markers for the A and B hepatitis viruses. The persistance of the clinical simptoms and of the hepatoprive and biliar retention tests, determined the abdominal echography; which orient the diagnosis to vascular tumour with liver methastasis. Intraoperator was found: difuse hemangiomatosis of the liver. The patient don't beneffit of liver transplantation and died through subfulminant hepatic failure.

Key words: LIVER HEMANGIOMATOSIS DIFUSE, METHODS IMAGINING TECHNIQUES, LIVER TRANSPLANT

Hemangiomul hepatic este cea mai comună tumoră benignă a ficatului, care până nu de mult era relativ rară, dar a cărei incidenţă a crescut considerabil în ultimele 2 decade, datorită progreselor realizate în imagistica abdominală (1,2,3).

După diferiţi autori, incidenţa bolii variază în limite foarte largi (14% -83%) în funcţie de vârsta pacienţilor şi a metodelor imagistice utilizate în screening (3).

Manifestările clinice depind într-o oarecare măsură de dimensiunea tumorii; necaracteristice când aceasta este mică, cu sindrom tumoral de hipocondru drept când tumora este voluminoasă sau inflamator (4,2,5).

OBSERVAŢIA CLINICĂ

Redăm mai jos cazul bolnavului A.I. de 17 ani, internat în Clinica de Urgenţe Chirurgicale prin transfer de la Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi cu suspiciunea de neoplasm de veziculă biliară.

Din istoricul bolii reţinem că afecţiunea a debutat relativ brusc în jurul datei de 1.XII.2002 cu icter sclero-tegumentar, urini hipercrome, vărsături alimentare şi inapetenţă. În a 8-a zi de boală se internează la secţia de contagioase Botoşani, unde, pe baza examenului clinic (icter + hepatomegalie + sindrom digestiv), a testelor de citoliză, de retenţie biliară şi hepatoprive (ALAT = 800 UI, bilirubinemie 190 mg‰, T.Quick = 40%) este diagnosticat cu hepatită acută virală formă medie prelungită prin colestază, cu markeri serologici negativi pentru virusul hepatitic A şi B. După 28 de zile de spitalizare evoluţia clinicobiologică nefiind favorabilă, este transferat la Spitalul Clinic Boli Infecţioase Iaşi, unde hepatomegalia importantă (5 cm sub rebordul costal) de consistenţă crescută şi neregulată la palpare determină investigaţii suplimentare pentru decelarea unei alte etiologii a afecţiunii hepatice.

Examene paraclinice:

- T. Quick în continuă scădere: 40% - 34% - 25%;

- Hiperbilirubinemie persistentă: 300 mg‰;
- ALAT în contină scădere de la 700 UI la 130 UI, demonstrând distrugerea celulelor hepatice;
- colesterol 1,45 g‰;
- FA 360 U/l (N = 20 - 135 U/l);

Eco abdominal: ficat mărit lobul drept antero-posterior (LDAP) = 159 mm, intens neomogen, multiplii noduli hiperecogeni, unii cu halou, alţii cu necroză centrală (metastaze?). Lichid liber în cavitatea peritoneală în cantitate medie, colecist cu perete gros, fără conţinut lichidian, fără calculi, posibil tumoră de colecist, vena portă (VP), căile biliare posthepatice (CBPH), pancreas, splină normale. Absenţa adenopatiilor. Ecografia abdominală coroborată cu sindromul de retenţie biliară orientează diagnosticul spre tumoră de veziculă biliară cu metastaze hepatice, motiv pentru care este transferat la Clinica de Urgenţe Chirurgicale, unde, intraoperator se constată prezenţa unei hemangiomatoze hepatice difuze. În cavitatea peritoneală este prezent lichid de ascită în cantitate mică, de aspect sanguinolent, iar cultivarea acestuia pe medii aero/anaerobe a rămas sterilă după 7 zile de supraveghere. Caz inoperabil.

Bolnavul este externat în a 7-a zi de la intervenţie cu indicaţia de a se prezenta la Clinica Chirurgie II Fundeni pentru transplant hepatic, ultimă soluţie terapeutică .

Nu a mai beneficiat de transplant hepatic, decedând prin insuficienţă hepatică subfulminantă la 2 săptămâni de la externare.

DISCUŢII

Hemangiomul hepatic apare mai frecvent la bărbaţi, la grupa de vârstă aparţinând decadei a 4-a şi a 5-a de viaţă (2).

Etiopatogenia afecţiunii este contradictorie, existând mai multe supoziţii în declanşarea ei (6,7):

- expunere repetată şi de durată la substanţe toxice sau carcinogene, cum ar fi clorura de vinil sau alţi polimeri din industria chimică (8, 6);
- staza vasculară şi modificările hormonale din cursul sarcinii sau utilizării contraceptivelor orale ar putea sta la baza formelor congenitale (sindromul Kasabach-Merrit);
- bolile ţesutului conjunciv implicate în cazul hemangiomatozelor (sindromul Sturge-Weber, sindromul Klipper-Trenaunay).

Localizarea cea mai frecventă a afecţiunii este lobul hepatic drept sub formă de tumoră unică, multifocală sau generalizată.

Strategia diagnostică se bazează pe asocierea datelor clinice cu examene de laborator şi examene imagistice.

Date clinice: deoarece majoritatea hemangioamelor hepatice sunt de dimensiuni mici, ele evoluează asimptomatic sau cu minim disconfort abdominal; în cazul tumorilor vasculare voluminoase apare o jenă dureroasă în hipocondrul drept, icter intens sclero-tegumentar şi prurit sau febră şi dureri abdominale (5).

Examene de laborator: sindrom de citoliză, de colestază şi hepatopriv (în cazul hemangiomatozei hepatice difuze) sau cu teste de inflamaţie prezente.

Examene imagistice:

- ecografia abdominală – metodă accesibilă şi neinvazivă are rol major în diagnostic. Arată o formaţiune de "consistenţă" densă, parenchimatoasă, bine circumscrisă fără halou periferic (specific pentru tumorile maligne). Recent Harm (9) recomandă utilizarea ecografiei tridimensionale în cursul laparoscopiei prin care se stabileşte exact locul şi volumul tumorii;
- tomografia computerizată cu substanţă de contrast (levovist) – relevă aspect vascular al formaţiunii cu umplere centripetă a acesteia. Kin (10), examinând 20 de cazuri prin această metodă, a precizat diagnosticul la 15 bolnavi;
- rezonanţa magnetică nucleară, metodă de investigaţie care precizează dimensiunile, caracterul şi raporturile masei hepatice

cu parenchimul adiacent. Zheng (11), utilizând încărcarea cu oxid de fier, a reuşit sporirea eficienţei metodei prin nuanţarea diferenţiată a intensităţii imaginilor în funcţie de varietatea leziunilor. Din cei 43 bolnavi studiaţi prin această metodă a diagnosticat preoperator 5 cazuri, confirmate ulterior şi prin intervenţie chirurgicală;

- scintigrafia hepatică cu Technetium 99 (Tc 99) fixat pe hematii este metodă specifică de diferenţiere a hemangiomului de alte formaţiuni hepatice (12);
- arteriografia selectivă a arterei hepatice, recomandată numai în cazurile de incertitudine diagnostică.

Tratamentul în hemangiomatoza hepatică este variat abordat în funcţie de autori, de vârsta bolnavilor şi de dimensiunea leziunilor.

Irinel Popescu (4), pe o statistică de 57 bolnavi, concluzionează necesitatea rezecţiei tumorii vasculare atunci când aceasta depăşeşte 10 cm şi devine simptomatică; intervenţia constă în enucleere clasică sau laparoscopică;

În cazul leziunilor mici şi multiplu diseminate sau de hemangiom gigant, Funariu şi Billio (2,3) recomandă embolizarea arterei hepatice cu microsfere metabolice sau din polimeri sintetici, procedeu care permite reducerea dimensiunilor ficatului şi normalizarea coagulării

În caz de hemangiomatoză generalizată indicaţia este de transplant hepatic.

CONCLUZII

Cazul ilustrează valoarea metodelor imagistice preoperatorii în precizarea diagnosticului şi singura conduită terapeutică - transplantul hepatic în rezolvarea afecţiunii.

BIBLIOGRAFIE

1. Kostka H. Hepatic hemangioma: review of diagnostic methods. *Polski Merturiusz Lukarski* 2000; 8 (45): 149-150.
2. Funariu Gh. *Chirurgia abdominală*. Ed. Dacia, 2002, 137-139.
3. Nufer M. Benign liver tumors: diagnosis and therapy - a review. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1999; 129 (35): 1257-1264.
4. Popescu I. Liver hemangioma revisited; current surgical indications, technical aspects, results. *Hepato-Gastroenterol* 2001; 48 (39): 770-776.
5. Poupardin E. Giant hemangioma of the livers revealed by an inflammatory syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26 (1): 93-95.
6. Borchini R. Neoformed multiple hepatic angiomas after exposure to vinyl chloride monomer: report of a case. *Medicina del Lavoro* 2000; 91 (3): 251-254.
7. Gembruch U. Prenatal diagnosis and management of factures with liver hemangiomata. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; 19 (5): 454-460.
8. Karger AG. Metastatic angiosarcoma of the liver preoperatively presenting as giant hemangioma. *Digestion* 2000; 62 (4): 280-283.
9. Harma J. Three-dimensional navigated laparoscopic ultrasonography: first experiences with a new minimally invasive diagnostic elevice. *Surg Endoscopy* 2001; 15 (12): 1459-1462.
10. Kim TK. Limitations of characterization of hepatic hemangiomas using a sonographic contrast agent (Levovist) and power Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1999; 18 (11): 737-743.
11. Zheng W. Characterization of focal hepatic lesions with SPIO - enhanced MRI. *World J Gasrtroenterol* 2002; 8 (1): 82-86.
12. Ji ER. Peliad-type hepatocellular carcinoma masquerading as a hepatic hemangioma on technetium-99 mred blood cell scintigraphy. *Clin Nuclear Med* 2001; 26 (1): 33-35.
13. Billio A. Treatment of Kasabach - Merrit syndrome by embolisation of a giant liver hemangioma. *Am J Hematol* 2001; 66 (2): 140-141.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PRIMARĂ - STUDIU MORFOLOGIC

Doina Butcovan[1], Carmen Grigoriu[2], Gabriela Omete[3], Cleopatra Borza,
Liliana Cîmpeanu, C. Cîmpeanu, G.I.M. Georgescu[3]
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
1 Department of Pathology
2 Legal Medicine Lab
3 Cardiology Centre Iaşi

PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION - MORPHOLOGIC STUDY (Abstract): Primary pulmonary hypertension is characterized by elevation of pulmonary arterial pressure over 25 mm Hg with increasing of pulmonary vascular resistance. Primary pulmonary hypertension is the result of idiopathic narrowing of pulmonary arteries and extensive remodeling of the pulmonary vasculature in case of lack of the pulmonary interstitial disease, cardiac diseases, and pulmonary thrombembolism. The morphological study revealed the histological vascular elements characteristic in arterial hypertension (intimal proliferation, medial hypertrophy, plexiform and dilatative lesions) associated with recent and organized arterial thrombosis secondary to intimal lesions through a recent infectious process. Our study revealed the necessity of morphological diagnosis in the view of accurate diagnosis and adequate cure. After all, the prognosis of primary pulmonary hypertension remain poor. **Key words**: PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION, PLEXOGENIC ARTERIOPATHY, VENO-OCLUSSIVE DISEASE

Prin definiţie, hipertensiunea pulmonară primară (HPP) este o boală de etiologie neclară, în care vascularizaţia pulmonară suferă o remodelare continuă, care duce la creşteri ale presiunii arterei pulmonare şi a rezistenţei vasculare pulmonare (1). Creşterea susţinută a supraâncărcării a ventriculului drept duce iniţial la hipertrofie ventriculară dreaptă (HVD) şi ulterior la dilatarea ventriculului drept şi insuficienţă ventriculară dreaptă (2). Deşi HPP se poate produce la orice vârstă şi la ambele sexe, boala adesea afectează femeia tânără, dar de vârstă medie. Predispoziţia genetică pare a fi o componentă a acestei boli, declanşată de prezenţa unui stimul (ex. medicamente, infecţie HIV). Tabloul clinic la prezentare include dispneea de efort, durerea toracică şi sincopa. Tratamentul constă, în principal, din anticoagulante, antagonişti de calciu, inhalaţie cu oxid nitric, sau prostaciclin intravenos, administrat continuu (3). Supravieţuirea în HPP este în mare parte în funcţie de severitatea bolii vasculare pulmonare, aşa cum este reflectată de presiunea arterei pulmonare şi nivelul funcţiei cardiace, evaluate prin măsurători ale lucrului mecanic cardiac şi presiunii atriale drepte (2).

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul MA 17 de ani, sex masculin, cunoscut cu HPP şi antecedente recente de rubeolă, se internează la Centrul de Cardiologie Iaşi (CCI) prin transfer de la Spitalul de Boli infecţioase pentru agravarea progresivă a dispneei, palpitaţii, cianoză perioronazală şi a extremităţilor. Examenul electrocardiografic (ECG) a arătat o tahicardie sinusală, bloc de ramură dreaptă, hipertrofie atrială dreaptă şi HVD. Examenul radiologic a confirmat cardiomegalia, dar desenul pulmonar a fost relativ sărac. Echocardiografia a evidenţiat dilatarea cavităţilor drepte cu HVD, insuficienţă tricuspidiană grad 4 şi pulmonară grad 2, septurile interatrial şi interventricular intacte şi dilatarea anevrismală a arterei pulmonare. Sub tratament cu vasodilatatoare, diuretice, anticoagulante, oxigen şi practicarea de sângerări repetate pentru starea de hipercoagulabilitate, s-a constatat ameliorarea pasageră a tabloului clinic, pacientul decedând la scurt timp de la internare cu agravarea semnelor de insuficienţă cardiacă şi şoc cardiogen în absenţa emboliilor, care nu au fost identificate morfologic.

Examenul macroscopic necropsic a relevat revărsat pleural sanguinolent bilateral, predominant pe dreapta (300 ml), stază pulmonară moderată, anevrism fuziform de arteră pulmonară, ficat şi splină de stază şi rinichi de şoc. S-a remarcat mărirea globală a cordului, predominant pe seama cordului drept, care a prezentat hipertrofia concentrică a peretelui ventriculului drept şi dilatarea cavităţii drepte, în asociere cu insuficienţa evidentă funcţională tricuspidiană şi pulmonară.

Rezultatul examenului histologic a fost surprinzător prin evidenţierea de aspecte morfologice variate. Peretele anevrismal al arterei pulmonare, a relevat o arhitectură alterată, prin prezenţa de focare de degenerescenţă medială moderată spre severă, tip cystic medial necrosis, care a determinat multiple focare de disecţie hemoragică medio-adventiceală incomplete, unele recente (fig. 1) şi altele în curs de organizare conjunctivă (fig. 2). Ruptura externă (dilacerarea) a peretelui arterei pulmonare, la nivelul unui focar de disecţie hemoragică, a fost o descoperire microscopică (fig. 3), aspect neobservat pe piesa necropsică. Modificările miocardiace au fost de asemeni variate şi au relevat o hipertrofie cardiomiocitară, substratul morfologic al hipertrofiei cardiace drepte, focare de atrofie cardiomiocitară şi fibroză interstiţială focală şi subendocardică, leziuni nespecifice corespunzătoare cardiomiopatiei dilatative. De asemeni am evidenţiat prezenţa de focare de cardiomiocitoliză difuză, expresia unei ischemii celulare, şi a unor focare multiple inflamatorii interstiţiale reduse cu celule mononucleare, posibil reziduale infecţiei rubeolice. Studiul morfologiei vascularizaţiei pulmonare a relevat leziuni vasculare variate, marca HPP. Modificările morfologice constatate au fost predominante la nivel arterial, şi au constat din îngroşarea pereţilor prin hipertrofie medială (fig. 4) sau îngroşare intimală prin proliferare celulară sau fibroză, cu micşorarea secundară a lumenului arterial, leziuni plexiforme şi dilatative incipiente (fig. 5). Remarcabile, au fost leziunile arteriolare, care au constat din muscularizarea pereţilor alveolari, prin dezvoltarea unui strat muscular arteriolar proieminent. Noi am remarcat şi prezenţa unor trombi intraluminali, recenţi şi organizaţi sau recanalizaţi (fig. 6), tendinţa trombogenă putând fi secundară alterărilor arteriale intimale, postinfecţioase.

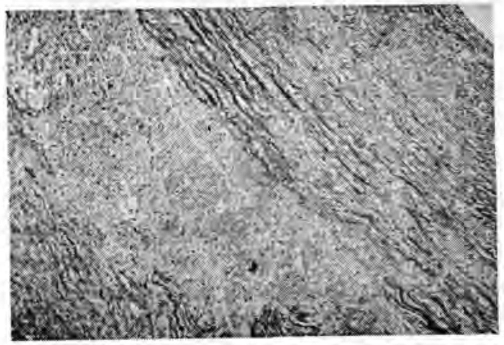


Fig. 1. Disecţie hemoragică recentă HE x10

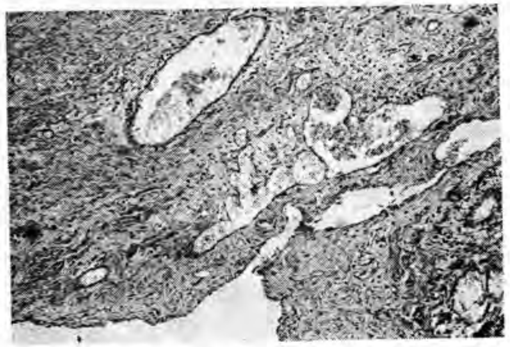


Fig. 2. Disecţie hemoragică veche HE x10

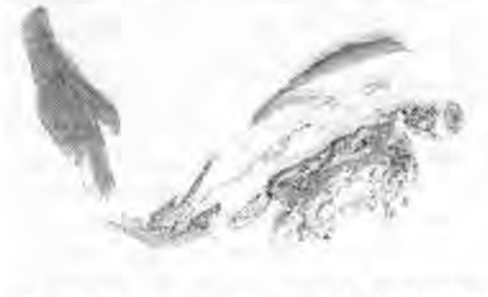


Fig. 3. Ruptură externă a peretelui AP HE x10

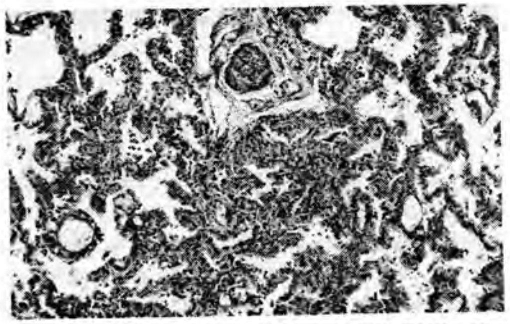


Fig. 4. Hipertrofie medială arterială EVG x10

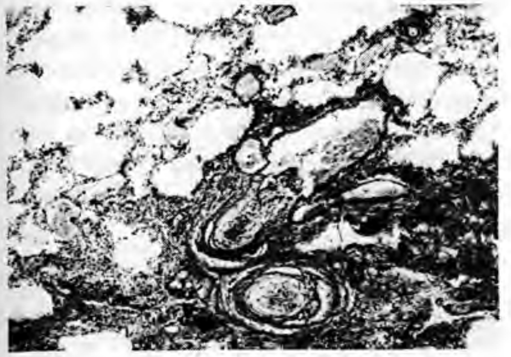


Fig. 5. Leziuni dilatative şi plexiforme HE x 10

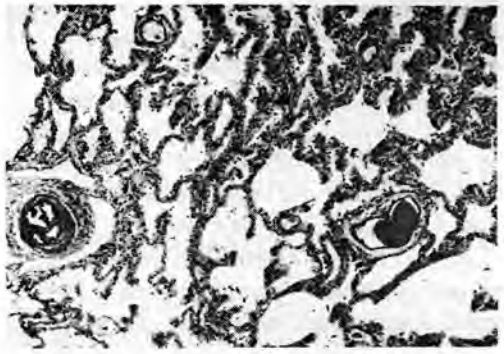


Fig. 6. Trombi recanalizaţi HE x10

DISCUŢII

În conformitate cu literatura de specialitate, care defineşte HPP, ca fiind creşterea presiunii arterei pulmonare peste o valoare medie de 25 mm Hg la repaus, în absenţa bolii cardiace, obstrucţiei ejecţiei pulmonare şi a bolii embolice, şi la cazul studiat s-au demonstrat valori crescute ale presiunii arterei pulmonare în absenţa unei cauze majore identificabile.

În HPP, Virmani (3) precizează predominanţa cazurilor la sexul feminin şi vârsta medie la prezentare de 20-30 de ani, în timp ce cazul studiat de noi este un băiat de 17 ani, la care evoluţia clinică a fost precipitată de o infecţie intercurentă.

Similar lui Pietra (4,5), examenul microscopic a identificat leziuni vasculare predominante la nivel arterial şi tromboză asociată. Analiza trăsăturilor morfologice vasculare întâlnite, în absenţa unei cauze evidente, au permis definirea unei HPP vasoconstrictive cu tromboză *in situ*. Ca şi Wagenvoort (6), noi am relevat o hipertrofie medială de grade variate şi fibroză intimală cu aspect concentric laminar focal. Leziunile dilatative, sub formă de grup de vase mici cu pereţi subţiri şi marcat dilatate şi leziunile plexiforme, care au constat dintr-o proliferare celulară activă cu trombi de fibrină în lumenul plexului, denotând o HTP severă, au avut deasemeni caracter focal. Wagenvoort (6), susţine că proliferarea intimală este leziunea iniţială, în timp ce leziunile dilatative şi plexiforme apar tardiv în evoluţia HPP. Leziunile trombotice, identificate de noi, au constat din trombi recenţi, trombi în curs de organizare, şi leziuni mai vechi, sub formă de focare de fibroză intimală, ce au determinat o îngustare excentrică a lumenului şi uneori ocluzie completă. Recanalizarea trombului a fost o trăsătură distinctă, cu formarea de septuri fibroase intra-arteriale.

În HTP, creşterea presiunii arteriale pulmonare determină supraîncărcarea cordului drept, demonstrată la cazul studiat printr-o hipertrofie ventriculară dreaptă semnificativă (2,5 cm), urmată de dilatarea cavităţii ventriculului drept şi stază venoasă retrogradă hepatică, ca urmare a insuficienţei cordului drept. La cazul nostru, dilatarea progresivă a cordului drept a determinat şi afectarea umplerii ventriculului stâng, demonstrată printr-o stază pulmonară moderată.

În general, în materialul studiat, tipul leziunilor vasculare pulmonare a fost suficient de bine definit relevând asocierea leziunilor predominant arteriale cu cele de tromboză in situ, recentă sau veche. În acord cu tipul leziunilor vasculare din HPP, Rubin (1) descrie trei forme majore de HPP : (a) arteriopatia plexogenică, forma cea mai frecventă, în care afectarea arterială constă din grade variate lezionale la nivelul intimei şi mediei ; (b) boala venoocluzivă, în care leziunea primară interesează venule şi vene mici ; (c) hemangiomatoza capilară, forma cea mai rară, ce constă din proliferarea reţelei capilare. În toate formele amintite se poate asocia o tromboză în situ (7), ce implică atât arterele cât şi venele ; în cazul studiat de noi, care corespunde unei HPP de tip arterial, această tendinţă trombogenică survine la un bolnav cu stare de hipercoagulabilitate sanguină.

Autorii (2,6) apreciază că mecanismul responsabil pentru dezvoltarea HPP rămâne incomplet înţeles. Se discută o predispoziţie genetică în dezvoltarea HPP, în prezenţa unui stimul intrinsec sau extrinsec, care reprezintă un factor important în geneza HPP. Acest concept este susţinut de o formă familială de HPP, care numără aproximativ 5-10% din toate cazurile, şi de asocierea cu stimuli variaţi, cum ar fi expunerea la o varietate de substanţe, ce includ agenţi anorexici, cocaină şi de infecţii cu HIV. Într-adevăr, în conceptul actual, endoteliul vascular este privit ca o sursă importantă de mediatori locali activi care contribuie la controlul tonusului vasomotor. Christman (8) a demonstrat că dezechilibrul în producerea unor mediatori vasoactivi sintetizaţi în pulmon poate fi important în patogenia HPP. Astfel, unii pacienţi cu HPP au un raport crescut al metaboliţilor tromboxan şi prostaciclin ; dacă, tromboxanul este un vasoconstrictor pulmonar potent care promovează agregare plachetară, prostaciclin are efecte inverse, astfel încât acest dezechilibru poate contribui atât la vasoconstricţia pulmonară cât şi la tromboză locală. De asemenea, Stewart (9) a demonstrat nivele crescute circulante de endotelin la pacienţi cu HPP, care este un potent vasoconstrictor şi mitogen. Astfel, injuria endotelială ce rezultă din eliberarea de agenţi chemotactici, duce la migrarea şi proliferarea de celule musculare netede în peretele vascular .

Diagnosticul HPP rămâne dificil. Antecedentele în cazul studiat au fost neconcludente pentru o cauză specifică, dar, pentru un diagnostic cert, rămâne esenţială estimarea presiunii arteriale pulmonare şi excluderea unei HTP secundare unei boli cardiace congenitale sau boli parenchimale pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. Virmani R. Pulmonary Hypertension. In : *Atlas of cardiovascular disease*, 2000, 146-152
2. Lewis JR. Pathology and Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 51A-54A.
3. Virmani R. Pulmonary Hypertension. In : *Cardiovascular Disease*, 2000, 146-152
4. Pietra GC, Edwards WD, Kay JM, Rich S. Histopathology of primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989 ; 80 : 1198-1206
5. Palevsky HI, Pietra GC, Weber KT, Rubin E. Primary pulmonary hypertension- vascular structure and morphometry. *Circulation* 1989 ; 80 : 1207-1212.
6. Wagenvoort GA, and Wagenvoort Noeke. Primary pulmonary hypertension – a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970 ; XLII : 1163-1169.
7. Fuster V, Steel PM, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension : natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984 ; 70 : 580-587
8. Christman BW, Newman JH, King JA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. The imbalance between the excretion of thromboxane and prostacycline metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 70-75.
9. Giaid A, Michel RP, Levy R, Kimura S, Stewart DJ. Expression of endothelin-in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 173-176

NOUTĂŢI

ALTERAREA ŢESUTULUI CEREBRAL AL ŞOBOLANILOR EXPUŞI INTRAUTERIN LA NICOTINĂ : POSIBILA IMPLICARE A OXIDULUI NITRIC ŞI A CATECOLAMINELOR

Pentru a studia efectul nicotinei asupra ţesutului cerebral la fetuşii de şobolan, femelele au fost tratate cu nicotină în doze de 1, 2 şi respectiv 3 mg/kg corp, administrată subcutanat timp de 20 de zile după fecundare. Analiza plasmei materne a indicat creşterea cotininei plasmatice în funcţie de doza de nicotină administrată. Se observă o reducere a greutăţii creierului fătului şi o reducere a numărului de celule nervoase/unitate de suprafaţă dacă femelele au fost tratate cu nicotină. Analiza prin microscopie electronică a aceloraşi zone indică acumulare exagerată de lichid în citoplasmă, creşterea volumului mitocondriilor, dilatarea reticulului endoplasmatic rugos, anomalii ale structurii nucleare, condensarea cromatinei nucleare. Nivelul nitraţilor şi nitriţilor în omogenatele de creier fetal au fost mai mici la grupurile tratate cu 2 şi respectiv 3 mg nicotină/kg corp, grupuri la care valorile norepinefrinei şi normetanefrinei au fost mai mari. La grupul tratat cu 3 mg nicotină/kg corp au fost determinate cele mai mari valori ale dopaminei, 3-metoxi-4-hidroxi-feniletilenglicolului şi ale acidului dihidroxifenilacetic. Se poate spune că expunerea maternală la nicotină determină modificări anormale ale ţesutului cerebral fetal cu reducerea nivelului oxidului nitric şi creşterea valorilor catecolaminelor şi a metaboliţilor acestora (Önal A, Uysal A, Ülker S, Delen Y, Yurtseven MA, Evinç A. Alterations of brain tissue in fetal rats exposed to nicotine in utero : possible involve of nitric oxide and catecholamines. *Neurotoxicol Teratol* 2004 ; 26 (1) : 103-112).

Cornelia Mircea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE CAZURI CLINICE

DUREREA ABDOMINALĂ LA PACIENTUL CIROTIC UN CAZ NEOBIŞNUIT

V.L. Drug[1], G. Dimofte[2], Carmen Ştefănescu[1], R. Costantinescu[1], R. Moldovan[2], D. Ferariu[2], Dana Mitrica[1], Cristina Cijevschi[1], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie
2 Clinica I Chirurgie

ABDOMINAL PAIN IN LIVER CIRRHOSIS PACIENT - AN UNUSUAL CASE (Abstract): We present the case of a 62 years male subjects, known with liver cirrhosis diagnosed in 2000 during a laparoscopy. The subject presented with important atypical abdominal pain, leucocytosis, trombocytosis, small ascites ; pneumatosis and hydro-aeric images of small intestine at abdominal X Ray, thickened bowel wall at CT- scan. Laparoscopy revealed mezenteric venous thrombosis, intestinal infarction and the standard surgical treatment was enterectomy. Mezenteric thrombosis may rarely occur in liver cirrhosis due to portal hypertension. This rare but severe complication is ussualy difficult to diagnosed. **Key words**: MEZENTERIC THROMBOSIS; LIVER CIRRHOSIS, INTESTINAL INFARCTION

Pacientul J.G. în vârstă de 62 de ani solicită internare în noiembrie 2003 în IGH acuzând dureri abdominale difuze (predominante la nivelul epigastrului şi hipocondrului drept), scădere ponderală (circa 6 kg în 3 luni), greaţă.

Pacient nefumător, consumator cronic de alcool, se afla în evidenţa clinicii din 2000 cu diagnosticul de ciroză hepatică. Diagnosticul a fost stabilit intraoperator, în cursul unei laparoscopii exploratorii efectuate pentru investigarea unui sindrom subocluziv a cărui cauză nu a fost identificată. În cursul anului 2003 pacientul a mai fost supus unei intervenţii chirurgicale pentru un carcinom spinocelular de buză inferioară $T_1N_0M_x$.

Pacientul nu a relatat existenţa unor afecţiuni semnificative heredocolaterale la rudele de grad I-II.

Investigaţiile efectuate în Clinica II Medicala Gastroenterologie dupa laparotomia exploratorie din 2000 au susţinut acest diagnosticul de ciroză hepatică în condiţiile existenţei semnelor de hipertensiune portală echografice (VP = 15 mm, splenomegalie), endoscopice (varice esofagiene) şi a relaţiilor biochimice sugestive unei afecţiuni hepatice cronice (citoliză, colestază minimă, hipoalbuminemie).

Simptomatologia la prezentarea actuală, instalată gradual de 2 luni, consta în dureri abdominale difuze cu intensitate maximă în hipocondrul drept şi epigastru, cu debut imediat postprandial şi durată de 1-3 ore, care a determinat sitofobie şi scădere ponderală de 6 kg.

Examenul clinic efectuat la internare descrie un pacient cu IMC<25, cu semne ale consumului cronic de alcool (telangiectazii la nivelul pometilor, rinofima); cicatrice postoperatorie la nivelul liniei mediane abdominale; eventraţie postoperatorie; fără adenopatii palpabile în periferie; relaţii stetacustice pulmonare şi cardiovasculare în limite normale; normotensiv; abdomen meteorizat, sensibil spontan şi la palpare în etajul superior, ficat la rebord, spenomegalie gr. I.

Biologic: anemie (11,2 g/dl) normocromă, normocitară, trombocitoză (538.000/mm^3), număr de leucocite la limita superioară a normalului (10.000/mm^3) dar cu o pondere crescută a neutrofilelor în formula leucocitară (80%), hepatocitoliză minimă (TGP = 46 U/l, TGO = 42U/l)), sindrom de colestază (FA = 157 U/l), retenţie azotată (creatinină = 130 mg/dl).

Ecografia efectuată la internare indică prezenţa unei cantităţi minime de lichid în cavitatea peritoneală, aspectul nodular al ficatului, splenomegalie, VP=15 mm.

La momentul respectiv, pe baza datelor existente se puteau contura următoarele diagnostice posibile:

1. ulcerul peptic: durere situată la nivelul epigastrului şi hipocondrului drept;
2. neoplazie digestivă: durere abdominală asociată cu scădere ponderală şi trombocitoză;
3. afecţiuni interesând vezicula biliară sau tractul biliar: excluse de examenul ecografic care nu descrie aspecte patologice ale acestora;
4. leziuni obstructive intestinale nediagnosticate în cursul laparoscopiei exploratorii din 2000 şi care ar putea justifica şi sindromul subocluziv de la acea dată. Intervalul mare de timp scurs între cele două evenimente constituie însă element negativ pentru acest diagnostic;
5. tromboza venei porte - infirmată de aspectul ecografic permeabil al traiectului acesteia;
6. procese patologice pancreatice;
7. ischemie cronică mezenterică non-ocluzivă - diagnostic posibil în cazul unor dureri abdominale non-specifice asociate sitofobiei şi scăderii ponderale la un pacient cu factori de risc prezenţi.

Etapele ulterioare necesare stabilirii diagnosticului (EDS, colonoscopie) nu au mai fost posibile deoarece în cea de a doua zi de la internare se instalează dureri abdominale violente, întreruperea tranzitului pentru gaze cu păstrarea celui pentru materii fecale asociate cu vărsăturile bilioase. Răsunetul biologic a constat în creşterea bruscă a numărului de leucocite (22.000/mm^3) iar radiografia abdominală simplă a precizat existenţa nivelelor hidroaerice la nivelul flancului drept.

În aceste condiţii, pacientul este preluat de Clinica I Chirurgie cu diagnosticul:

1. Sepsis de compartiment abdominal
2. Ileus paralitic
3. Ciroză hepatică decompensată vascular

Preoperator se explorează pacientul computertomografic (CT) evidenţiindu-se o ansă intestinală cu perete gros (1-1,5 cm) şi o infiltraţie importantă a mezenterului. La acestea se adaugă aspectul tipic de ciroză

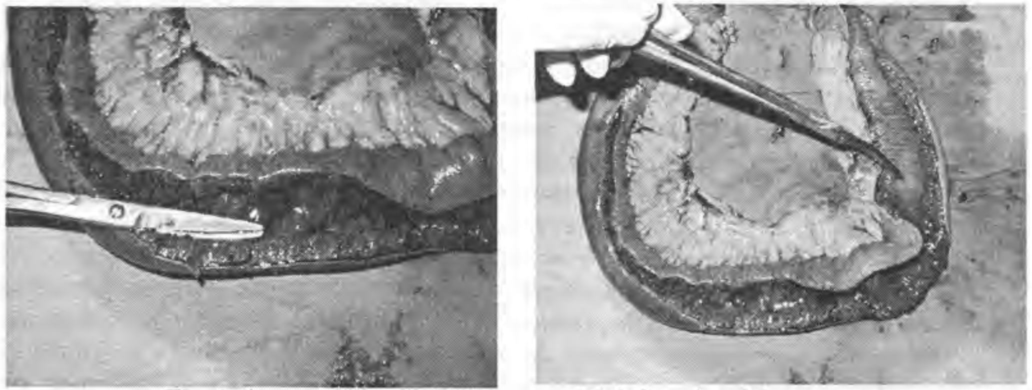


Fig. 1. Aspect macroscopic al segmentului de intestin subţire rezecat

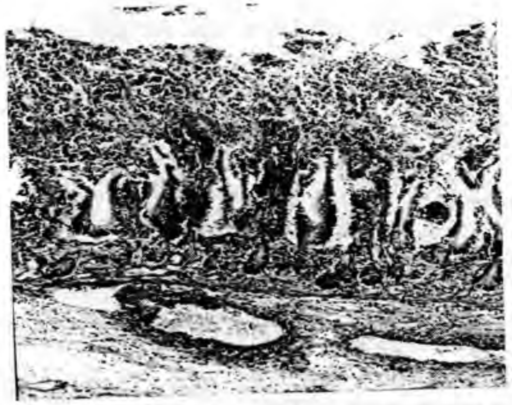


Fig. 2. Aspect microscopic al segmentului de intestin subţire rezecat

hepatică micronodulară cu ascită în cantitate medie. Bilanţul clinico-biologic este considerat sugestiv pentru infarct intestino-mezenteric şi se decide intervenţia chirurgicală în urgenţă.

Laparotomia evidenţiază o ansă jejunală proximală (la circa 20 cm de unghiul duodeno-jejunal) cu perete foarte gros pe o lungime de aproape 30 cm, cianotică, cu venule trombozate (fig. 1). Infiltraţia se întinde şi retroperitoneal, astfel încât este greu de apreciat integritatea venei mezenterice superioare. Examenul palpator precizează pulsatilitatea arterelor pe întreaga porţiune. Se practică enterectomie segmentară în ţesut sănătos cu anastomoză termino-terminală.

Diagnosticul intra-operator a fost:

1. Tromboză venoasă mezenterică
2. Infarct entero-mezenteric
3 Ciroză hepatică etanolică decompensată vascular

Examenul anatomo-patologic al segmentului intestinal ectomizat a confirmat prezenţa trombilor venoşi ca şi cauză a ischemiei mezenterice (fig. 2).

Evoluţia postoperatorie a fost marcată de o recuperare dificilă şi dureri importante epigastrice la 48 de ore postoperator. În aceste condiţii s-a considerat oportună o intervenţia de tip second-look care a confirmat stabilizarea leziunilor şi integritatea anastomozei. Postoperator s-a instituit tratament cu heparină continuat cu anticoagulante orale.

DISCUŢII

Tromboza venoasă (TV) mezenterică este o entitate clinică mult mai rar întâlnită decât ischemia arterială mezenterică, reprezentând doar 5-15% din totalul accidentelor ischemice (1). În plus este acceptat faptul că numeroase cazuri de tromboză venoasă raportate se încadrau de drept în ischemiile non-ocluzive (1).

Cauzele sunt numeroase şi, în funcţie de acestea, se vorbeşte de o TV primară şi una secundară (2).

Stările de hipercoagulabilitate (deficienţa în proteinele C, S antitrombina III, sindromul antifosfolipidic şi hemoglobinuria paroxistică nocturnă) sunt implicate în producerea TV mezenterice primitive. Cauzele recunoscute ale TV secundare sunt neoplaziile, procesele inflamatorii intestinale, hipertensiunea portală din ciroza hepatică, scleroterapia varicelor esofagiene, traumatismele, consumul de contraceptive orale (2).

Indiferent de cauză, TV mezenterică este o afecţiune segmentară, cu localizare preponderentă la nivelul intestinului subţire (mai rar la nivelul colonului) manifestându-se acut, subacut sau cronic (2).

Forma acută este cea mai severă; din cauza reducerii brutale a întoarcerii venoase scade viteza de circulaţie în aval de tromb, permiţându-i extinderea până la nivelul venelor tributare din peretele intestinal. Această extindere poate determina ischemie sau chiar infarct (1). Având o titulatură contradictorie, infarctul venos mezenteric este o entitate clinică recunoscută, cu probabilitate mai mare de instalare atunci cînd tromboza interesează vene de calibru mic situate în peretele intestinal (3). Tromboza venelor mari, mezenterică superioară sau inferioară este urmată cel mai adesea de suferinţă cronică din cauza multiplelor colaterale care permit fluxul venos (3,4).

În stadiile iniţiale ale TV mezenterice acute se păstrează pulsul în arterele mezenterice, ulterior - dacă tromboza se extinde acestea pot fi interesate, iar diagnosticul de ischemie arterială sau venoasă este practic imposibil. De altfel şi aspectul clinic al TV mezenterice acute nu se deosebeşte de ocluzia arterială mezenterică, cu menţiunea că intensitatea manifestărilor clinice nu este atât de dramatică chiar de la debut, iar perioada scursă până la instalarea infarctului venos este mai îndelungată (4).

În formele cronice aspectul clinic este nespecific, constând mai ales în dureri abdominale postprandiale, sitofobie, scădere ponderală (2). Simptomatologia poate lipsi din cauza numeroaselor colaterale vasculare care compensează obstrucţia fluxului venos într-o anumită regiune. Splenomegalia, ascita şi chiar hemoragia digestivă superioară prin efracţie variceală pot constitui rarisim prima manifestare a afecţiunii atunci când tromboza interesează vena portă sau venele splenice (1). Tromboza venoasă mezenterică cronică poate constitui cauza celei mai frecvente forme de leziune ischemică a tractului digestiv: colita ischemică, unghiul splenic al colonului şi sigmoidul fiind regiunile cele mai susceptibile (1,3).

Această simptomatologie - asociată unui examen fizic sărac în contrast cu acuzele pacientului, dar mai ales capacităţii clinicianului de a suspiciona şi recunoşte afecţiunea - stau la baza diagnosticului de ischemie mezenterică.

În condiţiile unei suspiciuni de ischemie mezenterică, imagistica medicală poate aduce informaţii decisive privind tipul vasului obstruat, extinderea leziunii, gradul de severitate. Cea mai accesibilă şi mai ieftină explorare imagistică este, după ecografie, radiografia abdominală simplă, dar aceasta este utilă doar în stadiile tardive când s-a instalat ileus sau s-a produs perforaţia intestinală (5). Semne precum îngroşarea mezenterică, pneumomatoza intramurală sau prezenţa bulelor de aer în sistemul venos portal sunt dificil de evaluat radiografic chiar şi pentru un radiolog cu experienţă, dar sunt facil de interpretat pe imaginile obţinute prin computer tomografie (axială sau spirală). Aceasta reprezintă metoda de diagnostic de elecţie în diagnosticul ischemiei mezenterice acute (2).

Cu toate riscurile pe care le presupune natura eminamente invazivă a metodei, nefrotoxicitatea soluţiilor utilizate şi expunerea la radiaţii ionizante, angiografia standard rămâne metoda de aur pentru diagnostic oferind în acelaşi timp şi posibilitatea intervenţiei terapeutice în condiţiile leziunilor obstructive arteriale (2, 6). Un plus de sensibilitate şi specificitate este conferit de examinarea angiografică prin rezonanţă magnetică nucleară (IRM) utilizând agenţi de gadolinium. Se exclude astfel expunerea la radiaţii ionizante, dar scade rezoluţia în identificarea ischemiei acute nonocluzive, având indicaţie în ischemia mezenterică cronică (2).

Echivalentul non-invaziv al angiografiei standard - echografia Doppler color - are utilizare limitată din cauza aerocoliei importante (2).

Odată suspectat diagnosticul de ischemie acută mezenterică, cazul trebuie tratat ca urgenţă medicală. În absenţa semnelor peritoneale se poate opta pentru o atitudine conservatoare constând în anticoagulante şi expandare volemică în scopul limitării extinderii procesului trombotic (2,6). Sepsisul, prezenţa lichidului liber în cavitatea peritoneală sau semnele de iritaţie peritoneală constituie indicaţii absolute pentru laparotomie exploratorie (1,2).

Dacă trombul este situat într-una din vene mari (mezenterică superioară sau inferioară, portă) trombectomia poate permite restabilirea fluxului venos în condiţiile pre-

zervării tractului digestiv intact.

Rezecţia segmentară a intestinului necrozat constituie alternativa în condiţiile dezvoltării infarctului intestinal - intervenţie de amploare urmată adesea de instalarea sindromului de intestin scurt. Postoperator se administrează anticoagulante (heparină urmată de warfarină) pe o perioadă de minimum 6 luni pentru pacienţii cu tromboză venoasă idiopatică sau 'a la longue pentru pacienţii cu afecţiuni medicale ce au risc trombogen crescut (fibrilaţia atrială, coagulopatii etc.) (7).

Tratamentul anticoagulant pentru o durată de 3-6 luni (cu reevaluare ulterioară) este şi atitudinea terapeutică în cazul trombozelor venoase mezenterice simptomatice, dar fără semne peritoneale, sau alternativa atitudinii de expectativă în trombozele asimptomatice (1,7).

Colita ischemică secundară trombozei venoase beneficiază de tratament chirurgical în condiţii de persistenţă a simptomelor mai mult de 3 săptămâni, instalarea colopatiei cronice cu pierdere de proteine, colită segmentară cu ulceraţie, strictură ischemică simptomatică, hemoragie masivă (2,6).

PARTICULARITĂŢILE CAZULUI PREZENTAT

1. Tromboza venoasă a survenit la un pacient cirotic care, de obicei, datorită trombocitopeniei şi scăderii agregabilităţii plachetare are risc trombogen scăzut. Staza venoasă în sistemul spleno-mezenteric, secundară hipertensiunii portale, constituie însă un element favorizant formării trombozei.

2. Asocierea trombocitozei, nejustificată la un pacient cirotic dar care, în contextul normalizării postoperatorii, poate fi interpretată drept reactivă.

3. Istoricul de ocluzie intestinală care, analizată prin prisma evenimentelor actuale, pare să fi avut acelaşi mecanism de producere, cu menţiunea că trombul a fost probabil non-ocluziv, un rol foarte important în reducerea fluxului sanguin având-l probabil spasmul vascular.

CONCLUZII

Afecţiuni relativ rare, trombozele venoase mezenterice au adesea prognostic infaust în ciuda unei evoluţii mai de durată comparativ cu ischemia arterială, de multe ori din cauza nerecunoaşterii în timp util a afecţiunii. În ciuda marii varietăţi de explorări imagistice disponibile la ora actuală, angiografia standard rămâne metoda de elecţie în diagnosticul acestora. În plan terapeutic, trombectomia, atunci când este posibilă, permite conservarea anatomiei tubului digestiv, conferind acestor pacienţi o calitate superioară a vieţii. Nu în ultimul rând, o bună colaborare între medicul internist şi chirurg oferă o şansă în plus pacienţilor cu tromboze venoase mezenterice.

BIBLIOGRAFIE

1. Vicente DC, Kazmers A. Acute mesenteric ischemia. *Curr Opin Cardiol* 1999, 14 : 453-458.
2. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *BMJ* 2003 ; 326 : 1372-1376.
3. Greenwald DA, Brandt LJ, Reinus JF. Ischemic bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001 ; 30 : 445-473.
4. Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin Am* 1997 ; 77 : 327-328.
5. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterol* 2000 ; 118 : 954-968.
6. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Current concepts : mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1683-1688.
7. Kazmers A. Intestinal ischemia from mesenteric venous thrombosis. *Curr Therap in Vasc Surg* 1990 ; 733-740.

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DES ATRESIES PULMONAIRES A SEPTUM OUVERT

L. Stoica[1], L. Macé[2], P. Dervanian[3], J.-Y. Neveux[3]
Hôpital Jean Minjoz Besancon
1 Department of Thoracic and Cardio-Vascular Surgery
CHU Nancy Hopital Brabois Vandoeuvre les Nancy
2 Department of Cardiac Surgery
Centre Chirurgical Marie Lannelongue Le Plessis Robinson
3 Department of Cardiovascular Surgery and Pediatric Cardiac Surgery

PULMONARY ATRESIA WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECT SURGICAL TREATMENT (Abstract) : Pulmonary atresia with ventricular septal defect (PAVSD) is a complex cardiopathy represented by a complete obstruction between the right ventricle outflow and the pulmonary trunk associated with a ventricular septal defect (VSD) and majour aorto-pulmonary collaterals (MAPCA). The goal of the unifocalization in the PAVSD is to prepare the pulmonary tree for the complete repair by connecting the MAPCAs to the central pulmonary arteries that should be enlarged. After that we can made the VSD or other intarcardiac repair. This is a retrospective study on 31 patients. We report our results discussing the PAVSD classification and the strategy of the complete repair in comparisson with other reported results.

Key words : PULMONARY ATRESIA, VENTRICULAR SEPTAL DEFECT, AORTO-PULMONARY COLLATERALS, UNIFOCALIZATION

L'atrésie pulmonaire a septum ouvert (APSO) est définie par une obstruction complete entre la voie d'éjection du ventricule droit (VD) et l'artere pulmonaire, associé a une communication interventriculaire (CIV) large et une suppléance artérielle pulmonaire d'origine systémique (canal artériel ou collaterales aorto-pulmonaires).

L'APSO est une cardiopathie congénitale complexe et hétérogene qui a été bien définie seulement dans les dernieres années. Pour la plus part des auteurs, l'APSO représente une forme extreme de tétralogie de Fallot parce que dans la majorité des cas on retrouve une anatomie intracardiaque de type Fallot : CIV, dextroposition de l'aorte, sténose infundibulaire du VD et hypertrophie du VD. Dans l'APSO, l'artere pulmonaire est atrésique et il y a des défauts d'arborisation pulmonaire.

L'APSO a été inclue par erreur dans plusieurs autres catégories dans l'histoire de la chirurgie des cardiopathies congénitales : 1949 - truncus arteriosus de type IV (Collet et Edwards) ; 1968 – Stuckey propose le terme de "VI-éme arc aortique absent" ; 1975 – pseudotruncus (Bharati) ; 1973 – Macartney utilise le terme de "MAPCA" (major aorto-pulmonary collateral artery) pour différencier les collatérales aorto-pulmonaires et les arteres bronchiques ; 1980 – Haworth et Macartney donnent une description détaillée des MAPCA et de la physiologie de la circulation pulmonaire dans les APSO ; 1981 – Haworth introduit le concept d'unifocalisation des sources de flux artériel pulmonaire comme une étape préliminaire a la cure complete des APSO. D'apres Tchervenkov et Roy (1), l'APSO représente un groupe de cardiopathies congénitales caractérisé par une discontinuité et une absence de flux entre le VD et l'artere pulmonaire (AP), dans un cour bi ventriculaire qui a une CIV. Dans les formes séveres les arteres pulmonaires centrales sont partiellement ou completement absentes (2).

C'est difficile de connaître l'incidence réelle des APSO parce que ces malades ont été rapportés pendant longtemps comme étant des Fallot; aussi les atrésies pulmonaires acquises apres une anastomose systemico-pulmonaire Blalock modifié pretent a la confusion avec l'APSO. On peut évalue que les APSO représentent entre 0,5 et 2% des cardiopathies congénitales (3).

Des études génétiques (4) ont démontré que les APSO sont reliées au génotype 22q11 (microdélétion du chromosome 22).

Le pronostic des APSO est sombre parce que seulement 30% des patients dépassent une année d'espérance de vie et les patients qui ont une collatéralité aorto-pulmonaire qui leur permet d'atteindre l'âge adulte ne dépassent pas l'âge de 30 ans (3).

La connaissance exacte de l'anatomie intracardiaque et des défauts d'arborisation pulmonaire est essentielle pour comprendre les APSO. L'anatomie intracardiaque est superposable a la tétralogie de Fallot, caractérisée par un infundibulum du VD sous-développé et un déplacement antérieur et a gauche du septum conal. La voie d'éjection du VD est sténosante et les deux ventricules sont en communication a cause de la CIV. L'origine de l'aorte chevauche la CIV.

Les poumons sont vascularisés par le canal artériel perméable ou par des MAPCA qui ont leur origine habituellement dans l'aorte thoracique descendante et plus rarement dans les troncs supra aortiques ou les arteres coronaires. Les MAPCA vascularisent les poumons sous pression systémique et déterminent l'apparition de la maladie occlusive pulmonaire apres un certain temps. Les MAPCA peuvent aussi évoluer vers la sténose et l'occlusion rendant donc les territoires pulmonaires inhomogenes en ce qui concerne le régime pressionel et l'hématose.

L'évolution immédiate apres la naissance est dépendante de l'arborisation artérielle pulmonaire et des sources de flux pulmonaire : 1) la forme la plus simple est celle dans laquelle existe des arteres pulmonaires centrales qui alimentent un arbre pulmonaire complet; la source est le canal artériel et il n'y a pas de MAPCA. La fermeture du canal artériel est tragique mais l'administration des prostaglandines ont changé le pronostique de ces patients. La réalisation d'une anastomose systemico-pulmonaire type Blalock modifié permet le développement des arteres pulmonaires centrales (APC) et la réalisation de la cure complete avec connexion VD-AP et fermeture de CIV dans un deuxieme temps thérapeutique; 2) dans la forme la plus compliquée il n'existe pas des APC et les poumons sont vascularisés par les MAPCA. Entre les deux formes extremes il existe une multitude des formes intermédiaires.

Du point de vue embryologique, les plexus vasculaires pulmonaires primitifs seront alimentés dans un premier temps par les arteres inter segmentaires ventrales, branches de l'aorte dorsale. Dans le meme temps la 6-eme paire d'arcs aortiques évolue vers la formation des APC qui vont se connecter avec les extremitées des plexus vasculaires pulmonaires. A ce stade les arteres inter segmentaires ventrales régressent et a l'âge de 60 jours de vie intra-utérine la vascularisation fonctionnelle pulmonaire est assurée entierement par les APC. Les seules collatérales systémiques sont les arteres bronchiques. L'anomalie embryologique primitive est la septation inadéquate du septum conal avec sténose infundibulaire ce qui provoque une sténose de la voie d'éjection du VD et une atrésie de l'orifice pulmonaire. Le débit des deux ventricules est dirigé préférentiellement vers la IV-éme paire des arcs aortiques (qui donne naissance a la crosse aortique et tronc artériel brachio-céphalique) en défaveur de la VI-éme paire des arcs aortiques qui va involuée et qui donne naissance normalement aux APC (5). C'est pour cette raison que les poumons restent vascularisés par les arteres inter segmentaires ventrales qui se transforment en MAPCA avec origines et distributions variées.

Les APSO sont classifiés ş6ţ en fonction de l'anatomie des APC, les sources de flux pulmonaire et leur distribution (fig. 1).

Le type A - discontinuité VD – AP, absence du tronc pulmonaire, le reste de l'arborisation pulmonaire est normal. Il existe deux sous-types: A1 - bifurcation pulmonaire normale, sans sténose, canal artériel perméable et absence de MAPCA; A2 - il existe une sténose a l'origine de l'AP gauche ou droite.

Le type B - discontinuité VD – AP, absence du tronc pulmonaire, bifurcation pulmonaire hypoplasique ou inexistante; il existe des défauts de vascularisation pulmonaire, des territoires pulmonaires étant vascularisés par les APC et autres territoires par les MAPCA qui peuvent etres communicantes (elles s'anastomosent avec les APC) ou de type terminal.

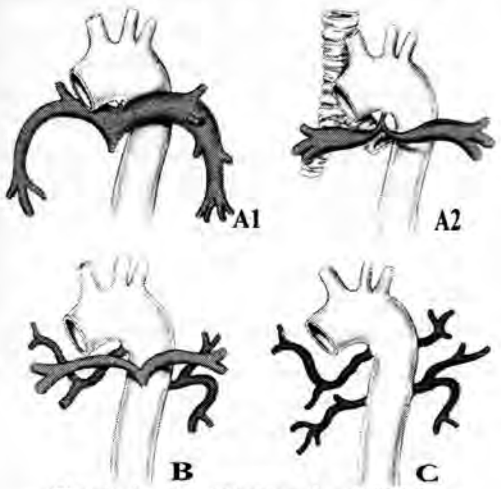


Fig. 1. La classification des APSO (7)

Le type C - la vascularisation pulmonaire est assurée seulement par les MAPCA, les APC intra péricardiques manquent.

Les premieres interventions chirurgicales pour les APSO ont été de type palliatif (des anastomoses systemico-pulmonaires type Blalock modifié ou connexions VD-AP sans fermeture de CIV). L'étude des origines et de l'évolution des MAPCA a été faite dans les 20 dernieres années et a permis la reconstruction de l'arborisation pulmonaire par des interventions d'unifocalisation pulmonaires qui préparent l'arbre pulmonaire a la cure complete.

Les principes de la réparation chirurgicale des APSO sont: 1) réalisation d'un arbre pulmonaire le plus pres de la normalité, par l'anastomose des sources de flux pulmonaire, donc par l'anastomose des MAPCA aux APC; ce geste s'appelle "unification pulmonaire"; 2) réalisation d'une source unique d'alimentation pulmonaire par ligature a l'origine des MAPCA et alimentation de l'arbre pulmonaire unifié par une source unique représentée par une anastomose systémico-pulmonaire ou une connexion palliative VD-AP; 3) le remodelage des AP droite et gauche par calibrage des sténoses ou par la création des APC quand elles n'existent pas (8). Ces trois gestes portent la dénomination "d'unifocalisation pulmonaire" (UF).

Dans un deuxieme temps on réalise la "cure complete" qui nécessite la connexion du VD a l'arbre pulmonaire unifocalisé et la réparation complete des malformations intracardiaques avec fermeture de la CIV. Les premieres séries des APSO ont été traitées d'apres une stratégie en plusieurs temps. On réalisait des unifocalisations séparées des deux poumons par thoracotomie postero-laterale et la cure complete par sternotomie médiane était faite dans un troisieme temps opératoire. Les résultats des premieres séries sont montrés dans le tableau I (9,10,11,12,13,14,15).

Les études rétrospectives sur les séries opérées pour tétralogie de Fallot et APSO montrent d'apres Kirklin (16) que la CIV peut etre fermée si le rapport prévisible entre les pressions des deux ventricules Pvd/Pvg < 0,85. Le rapport dépend de la résistance des artérioles pulmonaires qui est proportionnelle avec l'âge de la cardiopathie, du calibre de l'APC et de l'existence d'une valve sur la voie d'éjection droite. On a établi les principes qui s'appliquent pour chaque étage (cour, APC et arborisation pulmonaire périphérique) pour obtenir un rapport Pvd/Pvg adéquat.

La fermeture de la CIV doit etre parfaite, sans fuites résiduelles, la voie infundibulo-pulmonaire doit etre suffisamment calibré et la connexion VD-AP doit etre faite avec un tube valvé de grand diametre. Plusieurs études statistiques ont essayé d'établir une corrélation entre les diametres des APC mesurés sur angiographie et le rapport Pvd/Pvg. Le seul index fiable retenu est celui de Nakata (17) qui est le rapport entre la somme des surfaces des APD et APG d'une part et la surface corporelle du patient d'autre part. La valeur normale est de $300 \pm 30 mm^2/m^2$, les APC hypoplasiques sont définies par une valeur de l'index de Nakata sous $60 mm^2/m^2$, et les valeurs moyennes sont entre 120 et $200 mm^2/m^2$.

Au niveau de l'arborisation artérielle périphérique on a comme objectif une réimplantation maximale des MAPCA a un jeune âge pour diminuer les risques d'hypertension pulmonaire.

Ces criteres ont été définis dans les dernieres années et ont rendu possible le lancement du concept d'unifocalisation et cure complete dans un seul temps, technique dénommée dans la littérature “one stage” pour la différencié de la technique en plusieurs temps, dénommée “multiple stage” (14).

TABLEAU I

Résultats de la cure chirurgicale des APSO. La mortalité globale inclue les déces pendant les opérations préliminaires, entre les opérations et la mortalité précoce apres la cure complete. UCLA, University of California, Los Angeles ; UCSF, University of California, San Francisco

Auteur (centre)	Stratégie	Nr.	Âge moyen	Mortalité globale		Cure complète	
				nr.	%	nr.	%
1988, Sullivan (Hospital for Sick Children, London)	multistage	26	2,0	4	15,4	3	11,5
1989, Puga (Mayo Clinic)	multistage	38	4,7	4	10,5	23	60,5
1989, Sawatari (The Heart Institute, Tokyo, Japan)	multistage	34	6,6	4	11,8	10	29,4
1991, Iyer (Royal Children's Hospital, Melbourne)	multistage	58	1,83	7	12,1	30	51,7
1994, Marelli (UCLA, Los Angeles, California)	multistage	26	2,8	5	19,2	10	38,5
1996, Yaghihara (National Cardiovascular Center, Osaka, Japan)	multistage	50	5,9	6	12,0	26	52,0
1995, Redy (UCSF, San Francisco, California)	one stage	10	2,8	0	0	9	90,0
1997, Tchervenkov (Montreal Children's Hospital, Canada)	multiple and single stage (single stage)	12 (5)	0,7 (0,54)	2 (0)	16,7 (0)	11 (5)	91,7 (100,0)

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude a été réalisée dans le Service de Chirurgie Cardio-vasculaire et Chirurgie cardiaque pédiatrique du professeur Jean-Yves Neveux, au Centre chirurgical Marie Lannelongue (Le Plessis Robinson, France). C'est une étude rétrospective sur 31 patients avec APSO qui ont été opérés dans le service entre 1990 et 1999.

Le but de cette étude est : 1) de définir les techniques adéquates a chaque type ; 2) de vérifier les criteres diagnostiques et la fiabilité de la classification de Barbero-Marcial ; 3) d'apprécier la fiabilité des criteres qui prévoient un bon résultat apres la cure complete ; 4) d'apprécier l'efficacité des opérations d'unifocalisation comme étape préparatrice a la cure complete en comparaison avec la technique “one stage”.

Chaque patient a été exploré par échographie, cathétérisme cardiaque et parfois par angioscanner 3D avec reconstruction tridimensionnelle. Chaque patient a bénéficié d'une injection de repérage dans l'aorte thoracique et les MAPCA ont été cathétérisées sélectivement pour préciser le trajet, le territoire de distribution pulmonaire, l'existence des sténoses et le type terminal ou communicant avec les APC.

Tous les films de cathétérisme ont été réinterprétés pour établir avec exactitude le type d'APSO d'apres la classification de Barbero-Marcial. L'index de Nakata a été calculé pour tous les malades dans le stade initial et apres les opérations d'unifocalisation préparatrices pour la cure complete. Tous les montages d'unifocalisation ont été contrôlés par angiographie postopératoire a l'exception des cas traités dans un seul temps opératoire quand le résultat immédiat du montage était apprécié par le rapport Pvd/Pvg. Pour les 31 patients ont été réinterprété un total de 85 films de cathétérisme.

L'index de Nakata prévisible a été calculé pour chaque cas en mesurant le diametre des APC et le diametre des MAPCA sur le film. L'agrandissement donné par la projection du film a été corrigé en rapportant le diametre de la sonde de cathétérisme au diametre réel de la sonde marqué sur le compte rendu de cathétérisme. La formule générale de calcul pour l'index Nakata est : Nakata = 0,085 × (Tfr/Tf)2 S Df2/Sc, ou Tfr est la taille de la sonde de cathétérisme en french, Tf est la taille de la meme sonde mesurée sur le film, Df est le diametre mesuré sur le film de l'APD, APG et des MAPCA. Les données extraites des dossiers cliniques et des films de cathétérisme ont été introduites dans une base de données Excel.

RESULTATS

Les caractéristiques des 31 patients de l'étude sont montrées dans le tableau suivant. Sur les 31 patients opérés : 22 ont bénéficié de la cure complete ; 2 patients sont en attente de cure complete apres plusieurs interventions d'unifocalisation qui

TABLEAU II

Resultast du traitement chirurgical des APSO (Centre Chirurgical Marie Lannelongue)

Type APSO		Âge moyen 1ere intervention palliative	Âge moyen première UF/ ou CC	Cure complète		Mortalité globale	
Nr.	%			Nr.	%	Nr.	%
2 A	6,45	6,04±5,95	7±5	2	100	0	0
17 B	54,83	1,95±2,35	6,6±4,66	14	82,35	2	11,76
12 C	38,70	2±0,66	8,45±6.78	6	50	3	25%

ont permis de reconstruire un arbre pulmonaire compatible avec la cure complete ; 2 montages d'unifocalisation se sont thrombosées et la cure complete est contre indiquée ; 1 patient a une hypertension pulmonaire fixe qui contre indique la réparation complete ; 4 patients sont décédés apres UF.

Un autre patient est décédé le 6-eme jour post réparation complete par choc septique donc la mortalité globale est de 5 cas pour 31 patients, équivalent a 16,12%. Les resultats sont résumées dans le tableau II.

Parce que notre série est inhomogene nous présenteront séparément les résultats pour les trois types A, B et C.

Le type A (fig. 2)

Il existe seulement deux patients de type "A" dans notre série donc les résultats ne sont pas significatifs pour ce type d'APSO. Les deux cas ont nécessité une anastomose type Blalock a l'âge de 1 mois et de 12 ans. Les deux cas sont de type "A" a cause d'une hypoplasie d'APS. Dans un seul cas était présente une MAPCA qui vascularisait deux segments pulmonaires et qui a été ligaturé pendant la cure complete. L'index de Nakata était de 140 et de 275 mm²/m². La réparation complete a été réalisée dans les deux cas et le rapport postopératoire Pvd/Pvg était de 0,6 et de 0,43. Les deux patients sont asymptomatiques apres deux ans de follow-up.

Le type B (fig. 3)

Il y a 17 patients de type "B" dans notre série, dont 10 garçons (58,82%) et 7 filles (41,17%). Dans 9 cas (52,94%) une intervention palliative a été effectuée a l'âge de 23,44±28,24 mois (extremes entre 1 mois et 9 ans) ; dans la majorité des cas l'intervention palliative a consisté dans la réalisation d'une ou de plusieurs anastomoses type Blalock ou une dilatation de l'AP avec ballonnet a l'âge de 1 mois, dans un seul cas.

Le défaut d'arborisation pulmonaire était bilatéral dans 71,5% des cas (13 patients) et unilatéral dans 23,5% des cas (4 patients). Le nombre des segments pulmonaires dépendant de MAPCA non-communicantes était de 10,05±3,12 par patient. L'index Nakata initial est de 128,37±51,42 mm²/m². Seulement deux patients ont été traités d'apres la technique "one stage".

Quinze unifocalisations gauches ont été réalisées par thoracotomie postero-laterale (14 cas) ou sternotomie médiane (1 cas one stage). Les MAPCA ont été réimplantées directement sur APC dans 7 cas, par l'intermédiaire des protheses en PTFE dans 3 cas et utilisant les deux techniques dans 4 cas. Trois patients ont subi des embolisations postopératoires des MAPCA. Les résultats immédiats apres UF gauche sont : évolution simple postopératoire dans 10 cas, 1 cas de thrombose de montage, 1 déces par hypoxie peropératoire et dans un cas le montage a du etre refait a cause d'une MAPCA inconnue. Une circulation extracorporelle d'assistance a été nécessaire dans 2 cas.

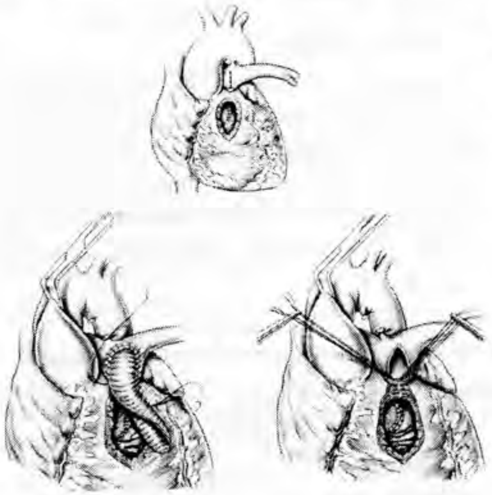


Fig. 2. Réparations de type A (7)

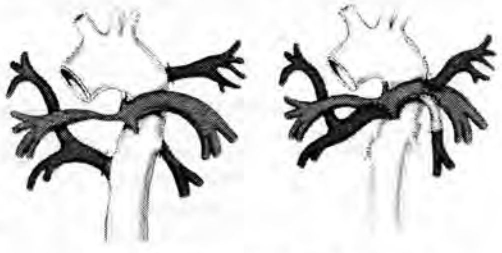


Fig. 3. Unifocalisation de type B (7)

Quatorze unifocalisation droites ont été réalisées a un âge moyen de 6,62±3,62 ans (extremes de 1 et de 13 ans). La voie d'abord a été la thoracotomie postero-latérale pour trois patients et la sternotomie médiane pour 1 malade qui a bénéficié de la cure complete dans le meme temps. La réimplantation des MAPCA a été directe sur les APC dans 9 cas ou indirecte par l'intermédiaire de la crosse de la veine azygos (1 cas) ou de tube de PTFE (4 cas). La ligature des collatérales a été effectué dans 4 cas et un patient a subi une embolisation postopératoire d'une MAPCA. La circulation extracorporelle d'assistance fut nécessaire pour 9 patients. L'évolution postopératoire a été favorable pour tous les patients et a distance le segment de la crosse azygos utilisé pour le montage d'UF a

TABLEAU III

Les résultats d'un follow-up pour les 15 malades qui ont survécu

Patient	Cure complète	Résultats immédiats	mois Folow-up	Résultats à distance
1	OUI	IA II, CIV résiduelle	12	Sténose LIG, Pvd=36, Gradient T=10
2	OUI	Evolution simple	24	Pvd=50, IT minime
3	OUI	Sténose APD, Gradient T=30, IA I, CIV résiduelle	24	Asymptomatique, Pvd=30, Gradient T=15
4	OUI	IT minime, Gradient T =10	0	DCD J6 choc septique
5	OUI	Evolution simple	48	NYHA II, IA II,
6	OUI	Evolution simple	48	asymptomatique
7	OUI	Gradient T=16	48	asymptomatique
8	OUI	Evolution simple	36	IT minime, gradient T=33, sténose APG
9	OUI	Gradient T=27, IT et IA minime	48	Gradient T#48, IT II, HTAP=30
10	OUI	IA I, aorte dilatée	72	Anévrysme VD opéré 1 an après cc, actuellement gradient T=35, sténoses résiduelles dilatées
11	OUI	Evolution simple	12	IT I, gradientT=35
12	OUI	Evolution simple	12	asymptomatique
13	OUI	Evolution simple	24	HTAP mais asymptomatique
14	OUI	IA I, gradientT=10	12	asymptomatique
15	NON	Décès postUF par hypoxie		
16	NON	Thrombose UF avec Blalock perméable	6	HTAP fixe, cure complète impossible
17	NON	2 UF à 3 ans intervalle	48	HTAP droite, lit vasculaire non favorable, à réévaluer

IA = insuffisance aortique, IT = insuffisance tricuspidienne, LIG = artere lobaire inférieure gauche, gradient T = le gradient sur le tube VD-AP en mmHg, HTAP = hypertension pulmonaire développé un anévrysme qui a été réparé pendant la cure complete réalisée par bithoracotomie.

La cure complete a été réalisée chez 14 patients (82,35%). Parmi les trois autres, un est décédé par hypoxie peropératoire, dans un autre cas le montage s'est thrombosé et le dernier patient est en attente de cure complete apres deux interventions d'UF. La voie d'abord a été la sternotomie médiane dans 13 cas et la bithoracotomie dans un cas. La base d'implantation au niveau de l'APC a été la bifurcation pulmonaire pour 5 patients, la bifurcation pulmonaire élargie par une plastie dans 5 cas et les APC artificielles (tubes de PTFE) dans 4 cas. La connexion VD-AP fut réalisée avec des tubes valvés (valves biologiques) dans 13 cas et dans un cas la connexion a été faite en cousant un patch antérieur associé a une valve de Carpentier. Le rapport moyen Pvd/Pvg était de 0,58±0,09.

L'évolution postopératoire immédiate a été marquée par un déces le 6-eme jour postopératoire (choc septique), par 1 cas d'insuffisance tricuspidienne et par 4 cas d'insuffisance aortique modérée. Le follow-up pour les 15 malades qui ont survécu a été fait sur une période de 31,6±16,09 mois/patients avec des extremes de 6 et 72 mois. Les résultats sont résumés dans le tableau III.

Les patients de type"B " ont subi un nombre total des 42 interventions (2,47± 0,72 interventions/patient). L'efficacité des gestes d'unification et unifocalisation pour la préparation de la cure complete a été de 82,35% et la mortalité globale a été de 11,76%.

Le type C (fig. 4)

Il y a 12 patients de type "C" dont 8 garçons (66,66%) et 4 filles (33,3%). Seulement 3 patients ont nécessité une intervention palliative type anastomose Blalock a l'âge de 2±0,66 ans. Le défaut d'arborisation pulmonaire était bilatéral dans 11 cas (91,66%) et on retrouve seulement chez un patient un arbre pulmonaire complet a gauche, vascularisé par une MAPCA qui a l'origine dans l'artere sous-claviere gauche.

Pour les 12 patients on a trouvé un nombre total de 47 MAPCA avec une distribution moyenne de 3,91±0,77 par patient. Parmi les 47 MAPCA, 42 sont de type terminales (89,36%) donc non-communicantes. Le nombre total de MAPCA non communicantes est de 3,5±1 par patient avec une distribution aux 20 segments pulmonaires, les malades étant de type "C". L'index de Nakata est nul par définition pour ces malades, parce qu'il n'existe pas d' APC.

Onze unifocalisations droites ont été réalisées a un âge moyen de 9,31±6,86 ans. La voie d'abord était la thoracotomie posterolatérale dans 8 cas et la sternotomie médiane dans 3 cas quand la cure complete a été réalisée dans le meme temps opératoire. Les MAPCA ont été réimplantées directement sur les AP extra péricardiques ou par l'intermediaire de la crosse azygos dans 9 cas (81,81%) et dans 2 cas la réimplantation a été indirecte, en utilisant des tubes de PTFE. Une circulation extracorporelle d'assistance a été utilisée dans 7 cas (63,63%). L'évolution postopératoire a été simple pour 7 patients et 3 sont décedes, 1 par hypoxie peropératoire, 1 par hémoptysie et hemothorax et 1 par hémorragie digestive postopératoire.

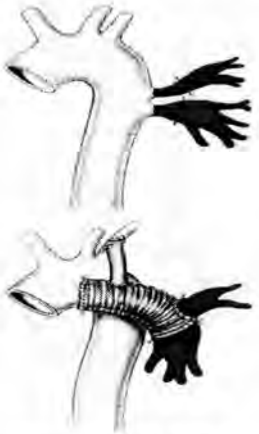


Fig. 4. Réparations de type C (7)

Neuf unifocalisations gauches ont été faites a un âge moyen de 9,06±7,95 ans. Un seul cas a bénéficié de la stratégie "one stage". La voie d'abord était la thoracotomie posterolatérale dans 7 cas (77,77%) et la sternotomie médiane pour les 2 autres patients qui ont bénéficié de la cure complete dans le meme temps opératoire. Les unifications pulmonaires ont nécessité des réimplantations indirectes sur des tubes de PTFE dans 8 cas et dans un cas la réimplantation était directe. La source de flux pulmonaire était chaque fois une anastomose type Blalock. L'évolution immédiate a été simple dans 9 cas, un patient a nécessité une antibiothérapie prolongée pour des problemes pulmonaires et un montage s'est thrombosé sans pouvoir etre récupéré apres trois ans.

La cure complete a été réalisée seulement a 50% des patients de type "C" (6 sur 12). Trois patients sont décedes apres UF droite, un est en attente de cure complete apres 2 UF et pour deux autres la cure complete est contre indiquée (un cas avec HTAP gauche fixe et chez qui on a réalise une UF droite palliative pour augmenter la saturation artérielle de l'oxigen et un cas avec thrombose de l'UF gauche).

Les APC ont été reconstruites avec des tubes de PTFE dans toutes les 6 cas et les connexions VD-AP ont été réalisées avec des tubes valvés ou avec un patch antérieur (1cas). Le rapport Pvd/Pvg était de 0,6±0,09. L'évolution immédiate a été marquée par 1 paralysie phrénique et deux cas d'insuffisance tricuspidienne de 1er degré.

Le follow-up a été réalisé pour les 9 survivants. Un des 6 cas qui ont bénéficié de la cure complete a été perdu de vue et pour les 5 autres le follow-up a été effectué sur une période totale de 108 mois (21,6± 12,8 mois/patient). Les cinq patients sont asymptomatiques. Parmi eux, deux ont une dilatation de l'aorte ascendante qui est surveillée régulierement par échographie et un patient a déja subi une intervention de Bentall a cause de l'évolution anévrysmale de l'aorte. Un autre patient parmi les cinq a subi un traitement antibiotique prolongé a cause des infections pulmonaires a répétition.

Les trois autres patients qui n'ont pas bénéficié de la cure complete ont eu des évolutions simples : un est en attente de la cure complete apres 2UF, celui qui a thrombosé l'UF a une HTAP qui contre indique la cure complete et celui qui a bénéficié d'une UF palliative pour augmenter la SaO_2 maintien ce gain.

Le nombre moyen des interventions est de 2±0,66 par patient et si le patient qui a bénéficié d'une UF a titre palliatif est exclu, l'efficacité des interventions d'unifocalisation pulmonaires pour la préparation des patients avec APSO de type "C" en vue de la cure complete est de 54,54%.

CONCLUSIONS

Le progres de la chirurgie cardiaque pédiatrique et de la réanimation postopératoire ont permis a environ 70% des patients avec l'APSO d'atteindre l'âge adulte avec une bonne qualité de vie. Le seul espoir pour ce type de patients est la cure complete chaque fois que c'est possible.

La définition exacte de l'anatomie intracardiaque et des MAPCA par angiographie et par angioscanner 3D (18) est indispensable pour la prise en charge chirurgicale. La classification du Barbero-Marcial est fiable et facile a utiliser. Les résultats a distance apres la cure complete sont dépendants du rapport Pvd/Pvg postopératoire qui doit etre inférieur a 0,85. Pour cette raison, la cure complete peut etre réalisée si l'index de Nakata est supérieur a 200mm^2/m^2 et si on connecte un minimum de 15 segments pulmonaires. La technique chirurgicale optimale est la réimplantation directe des MAPCA sur APC pour préserver le potentiel de croissance.

Les résultats obtenus avec la stratégie “multiple stage” nous montre que l’avenir du traitement chirurgical dans les APSO est l’UF et la cure complete dans un seul temps opératoire par sternotomie médiane si l’anatomie est favorable, a l’âge de 6 mois - 1 an, quand le lit artériel pulmonaire n’est pas encore affecté par la maladie occlusive.

Le type “C” est le plus complexe et les résultats sont marqués par une morbidité et une mortalité augmentées.

Le diagnostique prénatal des APSO peut conduire a une prise en charge précoce des patients qui peut améliorer les résultats. Il est nécessaire une surveillance prolongée de ces malades pour mieux connaître l’évolution des matériaux prothétiques utilisés dans les montages d’unifocalisation et aussi l’évolution du lit vasculaire pulmonaire.

Le traitement chirurgical de l’APSO est complex, extremement difficile mais pas impossible et nécessite une équipe médico-chirurgicale entraînée dans la prise en charge des cardiopathies congénitales chez les nourrissons et les petits enfants.

BIBLIOGRAFIE

1. Haworth SG, Macartney FJ. Growth and development of pulmonary circulation in pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *Br Heart J* 1980; 44: 14-24.
2. Tchervenkov CI, Roy N. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Pulmonary atresia - ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: S97-105.
3. Lambert V, Martinez J, Vahdat F. L’atrésie pulmonaire a septum ouvert: analyse de la prise en charge thérapeutique a partir de 47 observations. *Arch Mal Coeur* 1994; 87: 635-642.
4. Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonnet D. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: A 6-year prospective study. *J Pediatr* 2001; 138 (4): 520-524.
5. Thiene G, Frescura C, Bortolotti U, Del Maschio A, Valente ML. The systemic pulmonary circulation in pulmonary atresia with ventricular septal defect: concepts of reciprocal development of the fourth and the sixth aortic arches. *Am Heart J* 1981; 101: 339-344.
6. Barbero-Marcial M, Jatene AD. Surgical management of the anomalies of the pulmonary arteries in the tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2: 93-107.
7. Macé L, Dervanian P, Neveux J-Y. Atrésie pulmonaire a septum ouvert., In: *Encycl Méd Chir. Techniques chirurgicales - Thorax*. Paris: Elsevier, 1997, 42-816, 14-15.
8. Macé L, Dervanian P, Losay J et al. Défauts d’arborisation pulmonaire des formes complexes d’atresie pulmonaire a septum ouvert: unification, unifocalisation et réparation complete. *Arch Mal Cour* 1996; 89: 561-568.
9. Sullivan ID, Wren C, Stark J, de Laval MR, MaCartney FJ, Deanfield JE, Surgical unifocalisation in pulmonary atresia and ventricular septal defect. A realistis goal? *Circulation* 1988; 78 (suppl III): III-5-III-13.
10. Puga FJ, Leoni FE, Julsrud PR, Mair DD. Complete repair of pulmonary atresia, ventricular septal defect, and severe peripheral arborization abnormalities of the central pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 1018-1029.
11. Sawatari K, Imai Y, Kurosawa H, Isomatsu Y, Momma K. Staged operation for pulmonary atresia and ventricular septal defect with major aortopulmonary collateral arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 738-750.
12. Iyer KS, Mee RBB. Staged repair of pulmonary atresia with ventricular septa' defect and major systemic to pulmonary artery collaterals. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 65-72.
13. Yagihara T, Yamamoto F, Nishigaki K et al. Unifocalization for pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateal arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 392-402.
14. Reddy VM, Liddicoat JR, Hanley FL. Midline one-stage complete unifocalization and repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 832-845.
15. Tchervenkov CI, Salasidis G, Cecere R, Beland MJ, Jutras L, Paquet M, Dobell AR. One-stage midline unifocalization and complete repair in infancy versus multiple-stage unifocalization followed by repair for complex heart disease with major aortopulmonary collaterals. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 727-737.
16. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Ventricular septal defect and pulmonary stenosis or atresia. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG eds. *Cardiac Surgery*. Vol. 2. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993, 861-1012.
17. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M. A new method for quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 610-619.
18. Le Bret E, Macé L, Dervanian P et al. Combined angiography and three-dimensional computed tomography for assesing systemic-to-pulmonary collaterals in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Circulation* 1998; 98: 2930-2931.

NOUTĂŢI

INTERFERAREA APOPTOZEI ÎN AFECŢIUNILE NEURODEGENERATIVE: O ALTERNATIVĂ TERAPEUTICĂ EFICIENTĂ?

Demonstrarea implicării mecanismelor apoptotice în pierderea neuronală progresivă caracteristică afecţiunilor neurodegenerative, a căror etiopatogenie plurifactorială şi complexă face dificilă definirea unei anumite ţinte, a permis conturarea unei noi strategii terapeutice: interferarea cascadei apoptozei. Diverse companii biotech derulează proiecte de dezvoltare a compuşilor neuroprotectori capabili să întrerupă apoptoza, acţionând ca: inhibitori ai caspazelor, inhibitori ai activării transcripţiei induse de *p53*, inhibitori ai *JNK*, liganzi ai GAPDH, agonişti ai receptorilor dopaminergici şi adrenergici. Succesul candidaţilor terapeutici anti-apoptotici este condiţionat de: gradul de dependenţă al leziunilor şi disfuncţiilor neuronale de activarea mecanismelor apoptozei; riscurile posibile asociate acestei interferenţe farmacologice (conservarea neuronilor disfuncţionali, favorizarea carcinogenezei, activarea altor mecanisme de moarte celulară, stimularea proceselor necrotice); validarea biomarkerilor şi elaborarea unor modele experimentale de boli neurodegenerative pentru evaluarea preclinică a compuşilor anti-apoptotici cu valoare predictivă dovedită. De asemenea, demonstrarea eficacităţii clinice a candidaţilor neuroprotectori care interferă căile de semnalizare ale apoptozei necesită timp, resurse financiare considerabile şi participarea unui număr apreciabil de pacienţi şi centre medicale (Waldmeier PC, Tatton WG. Interrupting apoptosis in neurodegenerative disease: potential for effective therapy? *DDT* 2004; 9 (5)).

Roxana-Georgiana Tauşer

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

UTILIZAREA ESOFAGECTOMIEI TRANSHIATALE ÎN TRATAMENTUL AFECŢIUNILOR BENIGNE ŞI MALIGNE ALE ESOFAGULUI.

V. Scripcariu, C. Diaconu, M. Stoian, Cr. Dragomir
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgicală

THE USE OF TRANSHIATAL ESOPHAGECTOMY FOR TREATMENT OF BENIGN AND MALIGNANT ESOPHAGEAL DISEASES (Abstract): In 1978 the technique of transhiatal esophagectomy without thoracotomy was rediscovered and now it is widely used in certain, selected, cases. Between 1987 and 2003 we have performed transhiatal esophagectomy in 35 patients with intrathoracic esophageal disease: 13 (37.14%) for benign lesions of the esophagus and 22 (62.85%) for malignant lesions (22.72% upper, 9% middle and 68.18% lower third of the thoracic esophagus). The reconstruction was performed at the same operation in all but two patients. The esophageal substitute was stomach in all but one patient when left colon was used. Hospital mortality was 14.28% with one death due to uncontrollable intraoperative hemorrhage. Major complications included anastomotic leak, recurrent laryngeal nerve paralysis, atelectasis/pneumonia. The advantages of this approach over standard transthoracic esophagectomy are avoidance of a combined thoracoabdominal operation in a debilitated patient and fewer postoperative pulmonary complications and also avoidance of an intrathoracic esophagogastric anastomotic leak with high mortality due to mediastinitis. **Key words**: THORACIC ESOPHAGUS, TRANSHIATAL ESOPHAGECTOMY, MALIGNANT LESIONS, BENIGN LESIONS

Esofagectomia este intervenţia chirurgicală practicată cel mai frecvent pentru cancerul de esofag, cancerul gastric cardial, pentru esofagul Barrett asociat cu displazie severă, stricturile esofagiene din esofagita postcaustică sau peptică, sau pentru tumorile benigne ale esofagului. Frecvenţa localizării cancerului esofagian în porţiunea superioară, mijlocie sau inferioară este 17-27%, 40-54%, şi respectiv 20-30%(1). Din păcate supravieţuirea în cancerul de esofag nu este determinată de actul chirurgical în sine, ci de stadiul bolii şi de comportamentul biologic al tumorii. La momentul diagnosticului numai 10% din bolnavi sunt în stadiul I de boală şi sunt candidaţi pentru tratament chirurgical curativ. 10-25% sunt în stadiul II şi sunt candidaţi fie pentru tratament chirurgical curativ, fie paleativ. Restul de bolnavi sunt în stadiul III şi prezintă tumoră nerezecabilă (2).

Chiar şi la ora actuală, există încă controverse legate de abordul optim pentru executarea esofagectomiei în cazul leziunilor benigne, dar mai ales maligne ale esofagului. Cele doua mari tipuri de intervenţii practicate în mod curent sunt esofagectomia transhiatala (ETH) şi esofagectomia transtoracica (ETT), cu abord toracic drept şi anastomoză intratoracică sau cervicală. Operaţia a fost descrisă prima data de Denk în 1913. A fost practicată de Grey Turner în 1933 dar ulterior a fost abandonată datorită rezultatelor proaste. A fost folosită ulterior de catre Ong şi Lee în 1960 şi Le Quesne şi Ranger în 1966, pentru cancere de hipofaringe şi esofag cervical. Ca intervenţie practicată pentru cancerul de esofag, a fost introdusă cu succes, simultan, dar separate, în Japonia şi SUA de către Akiyama, respectiv Orringer în 1978. Orringer a publicat o cazuistică personală de 1085 de cazuri în aproape 24 de ani cu o mortalitate peri-operatorie de 5% ; Gandhi şi Naunheim pe o cazuistică de 1192 de cazuri au o mortalitate peri-operatorie de 6,7% ; Katariya şi col. pe 1353 cazuri au o mortalitate de 7,1 % ; Muller şi col. au în experienţa lor o mortalitate de 11%+/- 8%. Alţi autori care au practicat acest tip de intervenţie sunt Kunath, Steiger şi Wilson, Robinson, Geel şi col, Neef şi col, Pinotti şi col, Barbier şi col, Finley şi col.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica III-a Chirurgicală a Spitalului Sf. Spiridon Iaşi, au fost efectuate în perioada 1987-2003 un număr de 35 de esofagectomii transhiatale (tabel I), din care 22 pentru afecţiuni maligne (62,85%) şi 13 pentru afecţiuni benigne (37,14%). În ce priveşte corelaţia vârsta şi sex, cu tipul afecţiunii pentru care s-a efectuat intervenţia, notăm ca în cadrul afecţiunilor benigne intervalul de vârsta a fost cuprins între 18 ani şi 64 de ani (medie 41 ani), iar din aceştia 4 au fost bărbaţi şi 9 femei. În cadrul afecţiunilor maligne vârsta a fost cuprinsă între 44 şi 77 de ani (medie-61 ani), din care 16 bărbaţi şi 6 femei. În toată cazuistica (35 cazuri), au fost un număr de 7 bolnavi având vârsta peste 70 de ani.

În cadrul indicaţiilor pentru afecţiuni benigne, de subliniat existenţa unei leiomiomatoze difuze la o persoană de sex feminin (55 ani), la care s-a efectuat cu succes una din primele esofagectomii transhiatale în cazuistica noastră.De asemeni notăm acest tip de intervenţie şi ca o indicaţie în ultimă instanţă, pentru un bolnav care a prezentat o hemoragie digestivă superioară, forma foarte severă, prezentând la endoscopie multiple ulcere acute pe mucoasa gastrică şi pe esofagul toracic în 1/3 inferioară şi la care s-a decis efectuarea unei esofagectomii transhiatale şi a unei gastrectomii totale, cu fistulă esofagiană cervicală. În cadrul afecţiunilor maligne, (stadializarea TNM tabel II), am întâlnit un număr de 6 adenocarcinoame-27,27% (în localizarile inferioare) şi un numar de 16 carcinoame squamoase 72,72%, repartiţie care este inversă faţă de cancerul de esofag în SUA unde s-au produs modificări demografice în raportul adenocarcinom/carcinom squamos, Orringer şi Marshall raportând în 2001 un procent de 69% pentru adenocarcinom şi 28 % pentru carcinomul squamos. 30 din cei 35 pacienţi, au prezentat modificări relativ semnificative ale funcţiei respiratorii obiectivate prin probele respiratorii.Acestea au fost de tip obstructiv în 55% din cazuri şi de tip mixt în 45% din cazuri. 25 din cei 30 de pacienţi cu funcţie respiratorie modificată au fost fumători. 15 din cei 22 de pacienţi operaţi pentru neoplasm de esofag au avut explorare CT preoperatorie pe lângă explorările uzuale (endoscopie, imagistică radiologică convenţională cu substanţă de contrast) efectuate în scop diagnostic şi de stadializare pre-terapeutică. 6 din cei 22 de pacienţi operaţi pentru neoplasm de esofag au avut CHT/RxT preoperatorie.

Tehnica esofagectomiei transhiatale utilizate a fost cea standard (Akiyama; Orringer)(3).

Poziţionarea pacientului

Pacientul este poziţionat în decubit dorsal. Un sul confecţionat din material moale este plasat transversal sub umeri pentru a permite hiperextensia coloanei cervicale şi a îmbunătăţi accesul la câmpul chirurgical cervical anterior şi lateral. Membrul superior drept poate fi lăsat liber pentru accesul venos periferic, iar cel drept va fi plasat în lungul trunchiului putând fi repoziţionat în situaţia urgentă când este necesar un acces rapid pentru toracotomia dreapta în cazul unui accident intraoperator. Intubatia orotraheala se face obişnuit cu o sondă convenţională cu un singur lumen. Câmpul operator este astfel pregătit încât să cuprindă peretele anterior abdominal în jumătatea superioară, peretele anterior şi lateral toracic şi regiunea cervicală antero-laterală stângă.

Mobilizarea stomacului

Incizie mediană xifo-ombilicală. După expunerea şi inventarierea spaţiului supramezocolic se evidenţiază hiatusul esofagian al diafragmului cu enventuala secţionare a ligamentului triunghiular stâng al ficatului. Se procedează la mobilizarea gastrică păstrând ca pedicul vascular principal numai arcada gastroepiploică alimentată de artera gastro-epiploică dreaptă. Pediculul gastric stâng este abordat pentru ligaturare fie prin bursa omentala după ridicarea anterioara a stomacului eliberat pe marea curbură, fie anterior prin ligamentul gastrohepatic. Ligatura prea aproape de peretele gastric poate determina fie necroză a peretelui gastric şi fistulă în mediastin, fie deraparea ligaturii odată cu ascensionarea grefonului în mediastin şi hemoragie. Odată ce stomacul a fost complet eliberat, se procedează la decolarea duodenului- Kocher, pentru a obţine un surplus de mobilitate pentru stomac. Practic una din manevre care ne va permite aprecierea lungimii grefonului gastric este posibilitatea aducerii pilorului la hiatusul esofagian al diafragmului. Dacă nu se ţine cont de acest lucru este posibil ca grefonul să nu ajungă şi atunci să se efectueze tracţiuni suplimentare asupra sa, lucru ce poate produce lezarea integrităţii sale sau a vascularizaţiei sale. În acest moment este prudent de efectuat o piloroplastie, pentru a asigura evacuarea gastrică pe un grefon denervat vagal. Aceasta se efectuează clasic sau extramucos. Există autori care ignoră acest timp, dar considerăm că a periclita o intervenţie de o asemenea amploare datorită unui timp chirurgical minor este un gest nejustificat.

Mobilizarea esofagului

Mare parte din mobilizare se efectuează de jos în sus transhiatal.Pentru aceasta este necesară mărirea hiatusului, care să permită introducerea mâinii în mediastin, lucru ce preferăm să îl facem prin secţionarea anterior şi puţin spre stânga a diafragmului cu atenţie spre a nu deschide pericardul aderent la acest nivel şi după eventuala ligatură sau electrocauterizare a venei frenice care se gaseşte la acest nivel. Alţi autori preferă să mărească hiatusul prin secţionarea pilierului stâng, dar riscul deschiderii pleurei este mai mare la acest nivel. Disecţia transhiatală a esofagului toracic în 1/3 medie poate fi efectuată la vedere, cu controlul direct al hemostazei. Se continuă disecţia ascendent dar orb, cu menţiunea că trebuie făcut efortul de a sta absolut în planul esofagian, adică cât mai aproape de peretele esofagian. Nerespectarea acestui fapt şi părăsirea planului esofagian, poate produce lezarea elementelor vasculare, aeriene mediastinale sau chiar lezarea ductului toracic. La acest moment sau chiar mai devreme este necesară expunerea cervicală a esofagului şi disecţia circulară a sa, prin abord lateral stâng,cu o incizie care merge pe marginea anterioară a sternocleido-mastoidianului şi se arcueşte inferior deasupra furculiţei sternale "hokey stick". Acest lucru va permite continuarea disecţiei esofagului ascendant, prin disecţie bimanuală. Atenţie la disecţia esofagului cervical pentru a nu produce leziuni nervoase recurenţiale. Esofagul este apoi smuls cu ajutorul unei sonde trecute transmediastinal de sus în jos paralel cu esofagul disecat .

Crearea tubului gastric şi efectuarea anastomozei esogastrice cervicale

Confecţionarea tubului gastric trebuie să ţină cont de păstrarea unei vascularizaţii cât mai bune, ascensionarea prin mediastinul superior şi evacuarea conţinutului în postoperator. Marea majoritate a studiilor recomandă ca acest tub să fie confecţionat din marea curbură gastrică şi să aibă aproximativ 5 cm în diametru. Acest lucru se obţine prin plasarea unei incizii de la nivelul unghiului micii curburi spre fundusul gastric fie folosind sutura mecanică, fie cea manuală în ambele cazuri efectuată în două planuri. Confecţionarea unui tub prea larg sau prea strâmt, va determina dificultăţi fie în poziţionarea sa mediastinală, sau disfuncţia sa în postoperator. Se procedează apoi la aducerea grefonului transmediastinal, la nivel cervical, dar cu atenţie şi nu numai prin tracţiunea pe polul superior al său, ci mai ales prin împingerea de jos în sus transhiatal. La acest moment al poziţionării grefonului în mediastin, obişnuim să ataşăm cu un fir resorbabil un tub care să asigure drenajul mediastinal în postoperator. Anastomoza cervicala o efectuăm într-un singur plan, cu fire separate, sau continuu, dar, înainte de asta obişnuim să fixăm grefonul, la planul prevertebral cervical, pentru a înlătura orice tendinţă la tracţiune asupra anastomozei. Poziţionăm la vedere un tub nazo-gastric pentru primele zile postoperator. Se asigură atât drenajul cervical cât şi cel abdominal juxtahiatal şi mediastinal. În unele cazuri, dar nu ca o regulă, am efectuat jejunostomia de alimentare, care considerăm că trebuie luată în calcul, în funcţie atât de starea generală a pacientului în postoperator, dar şi în raport cu unele detalii tehnice mai mult sau mai puţin obiective, care dau siguranţa chirurgului asupra calităţii anastomozei esocervicale.

În cazuistica noastră esofagoplastia a fost efectuată cu stomac la 33 din cei 35 de bolnavi, intr-un caz a fost folosit colonul în timpul 2 al intervenţiei,la distanţă, fiind vorba de cazul perforaţiei consecutive ingestiei de substanţă caustică la care a fost necesară esofagectomia şi gastrectomia totală în urgenţă, în acelaşi timp. La 4 bolnavi care au prezentat tumori complexe faringo-laringo-esofagiene şi la care s-a practicat faringo-laringo-esofagectomia în 2 echipe operatorii, incluzând şi o echipă ORL, anastomoza cervicală s-a efectuat cu orofaringele. Acest lucru s-a efectuat după extirparea în bloc a laringelui şi faringelui, de către echipa operatorie ORL, cu efectuarea unei traheostomii terminale definitive în acelaşi timp operator.

REZULTATE

În 10 cazuri (28,5%)au fost înregistrate următoarele complicaţii intraoperatorii :

-Pneumotorax important, care a necesitat drenaj pleural imediat în postoperator în 4 cazuri.

-Hemoragie majoră 1 caz (leziune venă pulmonară), care a necesitat toracotomie cu intenţie de obţinere a hemostazei, dar care s-a finalizat cu deces intraoperator. ETH a fost efectuată în acest caz pentru stenoză postcaustică.

-Leziune traumatică de splină-splenectomie în 2 obs.

-Ruptura esofagului la smulgere (s-a practicat completarea smulgerii, fără toracotomie), 3 cazuri efectuate pentru stenoze postcaustice, ştiut fiind faptul, că în aceste cazuri esofagectomia este dificilă, de cele mai multe ori.

Complicaţiile postoperatorii înregistrate - 9 (25%)

- Fistulă anastomotică cervicală în 4 obs. Acestea au fost tratate conservator.
- Mediastinită secundară fistulei anastomotice 1 caz -(deces în ziua 8 -a).
- Leziune de nerv recurent 2 cazuri.
- Pneumonie/Bronhopneumonie 2 obs (din care 1 deces în ziua 4 postoperator).
- Accident vascular cerebral major 1 caz, finalizat cu deces.

Am înregistrat un numar de 5 decese (1 deces intraoperator şi 4 decese postoperator), înregistrând o mortalitate generală de 14,28%. Astfel :

- 1 deces intraoperator prin hemoragie masivă datorată leziunii venei pulmonare

TABELUL I

Tipul leziunilor ce au necesitat esofagectomie.

Indicaţii	Număr	Procente
Afecţiuni maligne ale esofagului	22	62,85%
Carcinom al esofagului toracic în 1/3 inferioară	15	68,18%
Carcinom al esofagului toracic în 1/3 mijlocie	2	9%
Carcinom al esofagului toracic în 1/3 superioară : respectiv	5	22,72%
-Carcinom al esofagului cervico-toracic	1	
-Carcinom faringo-esofagian	4	
Afecţiuni benigne ale esofagului	13	37,14%
Stenoze esofagiene post-caustice	8	61,53%
Perforaţie acută post-caustică	1	7,69%
Stenoze esofagiene peptice (boala de reflux g-e)	2	15,38%
HDS severă, ulcere acute gastrice şi esofagiene (sindrom Zollinger Ellison)	1	7,69%
Tumori benigne de esofag (leiomiomatoza esofagiană)	1	7,69%
Nr.total esofagectomii transhiatale	35	

TABELUL II

Stadializarea TNM a cancerelor esofagiene la care s-a practicat ETH.

TNM Stadii	Localizare 1/3inferioară	Localizare 1/3 medie	Localizare 1/3superioară	Nr.total procente
Std IIA (T2N0M0)	3	2	-	22,72%
Std IIA (T3N0M0)	7	-	-	31,81%
Std IIB (T2N1M0)	4	-	-	18,18%
Std III (T3N1M0)	1	-	1	9%
Std III (T4N1M0) Tumoră faringo-laringo-esofagiană	-	-	4	18,18%

drepte, în timpul disecţiei transhiatale la o bolnavă cu stenoză esofagiană postcaustică.

- 1 deces datorat unui proces de mediastinită, cu stare septică şi insuficienţă multi-organică, secundară fistulei anastomotice cervicale apărute precoce ; ETH pentru stenoză postcaustică (deces ziua 8).
- 1 deces prin bronhopneumonie ; insuficienţă multi-organică. ETH pentru neoplasm esofag toracic 1/3 superioară (deces ziua 4).
- 2 decese prin AVC major ; ETH pentru neoplasm esofag 1/3 inferioară (deces ziua 8 şi respectiv10 postoperator).

DISCUŢII

Esofagectomia transhiatală, are o serie de avantaje si dezavantaje.

Avantaje

Este dovedit că în cancerul de esofag invazia este mai rapid longitudinala, intramurala decât în plan transversal, în structurile adiacente ; astfel de multe ori coexistă leziuni multifocale esofagiene, ceea ce obişnuit impune esofagectomia subtotală şi nu numai rezecţia parţială a esofagului toracic. Dacă ne referim la dificultatea disecţiei oarbe a esofagului toracic şi la posibilitatea de a controla sau nu, o eventuală hemoragie, trebuie să ne amintim, că vascularizaţia arterială a esofagului toracic este realizată de numai 1-2 pediculi arteriali din aortă (Rüedi) - artere esofagiene " proprii ", iar esofagul inferior şi superior -abordabil-, are pediculi arteriali ce pot fi controlati (gastrica stg si tiroidiana inferioara - Neff, Liebermann). Folosind o disecţie "oarbă" mediastinală, transhiatală şi cervicală, evitând astfel toracotomia, traumatismul operator este redus, asigurând o morbiditate şi mortalitate postoperatorie mai mică (4). Acest lucru, asociat mijloacelor moderne de anestezie şi terapie intensivă, permite folosirea cu succes a acestei metode la pacienţi vârstnici şi mai ales la cei cu funcţie respiratorie alterată (5). Riscul complicaţiilor datorate fistulei anastomotice (mediastinita), este minimalizat prin evitarea anastomozei intratoracice, iar cantitatea de sânge pierdut intraoperator este mai mică decât în cazul toracotomiei. Subliniind şi faptul că riscul anestezico-chirurgical şi durata spitalizării sunt reduse, în timp ce calitatea vieţii este îmbunătăţită, considerăm că toate aceste avantaje fac procedul competitiv cu alte procedee, dar pentru cazuri bine selectate.

Dezavantaje

Folosind o disecţie oarbă îi lipseşte caracterul de operaţie "radicală oncologic", in cazul utilizării sale pentru neoplasmul esofagian. Acest abord nu permite efectuarea limfadenectomiei mediastinale la vedere, în toate cele 3 câmpuri (6). Dar, studiile efectuate nu arată deosebiri în supravieţuire, la pacienţii cu cancer esofagian operaţi prin metoda tradiţională, cu abord mixt toraco-abdominal (7). Metastazele oculte, în ganglionii cervicali, sunt prezente la 35% din cazurile de cancer esofagian cu localizare toracică. Atunci când sunt prezente, metastazele în ganglionii mediastinali, boala este considerată în stadiu sistemic, încât radicalitatea metodei clasice este chestionabilă. Am putea spune pe baza evidenţelor existente în literatură, că îmbunătăţirea supravieţuirii în cancerul de esofag, nu este dată de calea de abord chirurgical, ci mai curând de utilizarea chimio/radioterapiei, pre- şi postoperatorii. Dar să nu minimalizăm faptul că utilizarea ETH în cazuri de neoplasme avansate local, situate în 1/3 medie, poate conduce la leziuni vasculare majore (vena azygos) sau ale arborelui traheo-bronşic, cu sfârşit letal.

Un criteriu important de selecţie în utilizarea acestei metode, este cel care se referă la faptul că cel puţin un segment, reprezentat de 5-10 cm de esofag, care se întinde de la partea inferioară a traheei până sub planul subcarinal trebuie să fie extrinsec normal. Acest segment nu poate fi vizualizat nici transhiatal şi nici cervical şi reprezintă segmentul de esofag care este disecat absolut "orb". Aceasta este partea inferioară a spaţiului esofagului mediastinal superior, care este oarecum mai strâmt şi care este delimitat de căile aeriene anterior, pe părţile laterale de aorta şi vena azygos iar posterior de corpii vertebrali. De asemeni din punct de vedere anatomic, există un plan "nesângerând", în spaţiul imediat paraesofagian, ştiind că arterele esofagiene dau naştere unui plex de capilare de mici dimensiuni, la aproximativ1 cm de peretele esofagian. Astfel o disecţie în acest plan situat imediat periesofagian, va produce disrupţia capilarelor de mici dimensiuni, care realizează imediat hemostaza spontană, prin spasm şi tromboză. Un studiu randomizat multicentric, publicat în literatură pe un lot de 80 de bolnavi a făcut o comparaţie între esofagectomia transhiatală şi cea transtoracică, clasică, cu limfadenectomie pe 3 câmpuri, luând în calcul parametrii semnificativi, referitori la timp de spitalizare, timp petrecut în secţia de terapie intensivă în postoperator, complicaţii pulmonare, mortalitate postoperatorie, incidenţa fistulei anastomotice, şi numărul de ganglioni rezecaţi. Toţi parametrii cu excepţia ultimului, au fost defavorabili procedeului clasic, transtoracic (8).

CONCLUZII

Esofagectomia transhiatală este o intervenţie urmată de succes în cazurile bine selectate, îndeosebi pentru leziuni ale esofagului toracic inferior şi apoi pentru cel superior. Scopul ETH este să trateze disfagia, durerea sau hemoragia cu o morbiditate şi mortalitate cât mai mică. Intervenţia poate fi tehnic dificilă în cazurile de leziuni neoplazice local avansate sau în stenozele postcaustice. Esenţială este disecţia transhiatală sau retrosternală superioară circumferenţială a leziunii. Folosirea stomacului pentru esofagoplastie este utilă, datorită bunei vascularizaţii şi datorită posibilităţilor de alungire a grefonului gastric atât cât este necesar. Atât timp cât depistarea neoplasmului esofagian este tardivă, iar prezenţa metastazelor ganglionare este echivalentă cu boala sistemică, beneficiul esofagectomiei transtoracice cu limfadenectomie largă nu este vizibil şi deci acceptabil.

BIBLIOGRAFIE

1. Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Br J Surg* 2000 ; 97 : 1426-1433.
2. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 410-413.
3. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978 ; 76 : 643-649.
4. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease. *World J Surg* 2001 ; 25 : 196-203.
5. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1979-1984.
6. Robertson GSM, Lloyd DM, Wicks ACB, Veitch PS. No obvious advantages for thoracoscopic two-stage oesophagectomy. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 675-678.
7. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 364-373.
8. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 305-313.

NOUTĂŢI

POT FI DIAGNOSTICATE DISFUNCŢIILE VEZICII URINARE DUPĂ ASPECTUL ZÂMBETULUI ?

În ultimii 40 de ani, au fost raportaţi peste 100 de pacienţi cu disfuncţii ale tractului urinar inferior asociate cu o expresie distorsionată, particulară, a feţei. Aceste neobişnuite manifestări au fost, la început, considerate ca observaţii locale. Timpul, totuşi, a dovedit altceva, încât pacienţii cu asemenea sindrom au fost raportaţi de diferite centre din întreaga lume. Aceasta asociere între disfuncţia tractului urinar inferior şi a colonului cu o expresie facială anormală poartă numele de sindrom urofacial (Ochoa). Studiile genetice au demonstrat că această condiţie este ereditară, transmisă autosomal recesiv, iar gena s-ar afla pe cromosomul 10q23-q24. Este destul de evidentă sugestia că pacienţii cu acest sindrom, ca şi cei cu vezică neurogenă subclinică, vezică neuropatică ocultă, vezică neurogenă non-neurogenă sau sindrom Hinman, disfuncţii de golire sau disfuncţii de eliminare, pot fi afectaţi de aceeaşi tulburare congenitală de origine neurogenă (Ochoa B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile ? The Ochoa syndrome updated. *Ped Nephrol* 2004 ; 1 : 6-12).

Mihaela Munteanu

DIVERTICULUL ZENKER ASUPRA A 6 CAZURI OPERATE ÎN CLINICA I CHIRURGICALĂ

Cr. Lupaşcu[1], E. Târcoveanu[1], M. Chifan[1], R Moldovanu[1], C. Pleşa[1]
Felicia Crumpei[1], Simona Nicolescu[1], C. Lupaşcu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgicală
2 Institutul de Medicină Legală Iaşi

ZENKER'S DIVERTICULUM - OVERVIEW OF SURGICAL MANAGEMENT ON A 6 CASES SERIE (Abstract) : Zenker's diverticulum is a protrusion of the posterior mucosal wall of the hypopharynx through the weakened muscular layer, between the oblic fibers of the inferior constrictor of the pharynx and the transverse fibers of the cricopharyngeal muscle (Killian's dehiscence). Pharyngoesophageal pulsion diverticulum is the most common of all the oesophageal diverticuli and is characterised by dysphagia, regurgitation, gurling sounds in the neck and aspiration. The current principles of surgical management includes a pharyngo-esophageal myotomy accompanied by a diverticulectomy or a diverticulopexy. The same principles apply in both open approach and the endoscopic methods. **Key words** : ZENKER, CRICOPHARYNGEAL MUSCLE, KILLIAN, DIVERTICULECTOMY

Diverticulul faringo-esofagian (Zenker) este un diverticul de pulsiune dezvoltat prin hernierea mucoasei hipofaringelui, pe faţa posterioară a joncţiunii faringo-esofagiene, între constrictorul inferior al faringelui şi muşchiul cricofaringian (triunghiul lui Killian), sau, mai rar, între muşchiul cricofaringian şi fibrele longitudinale ale esofagului (triunghiul Laimer). Prima descriere a acestui tip de diverticul datează din 1769 şi este datorată lui Ludlow. În 1878, Zenker şi Zienssen descoperă acest diverticul pe 27 de cazuri necroptice şi raportează 7 cazuri noi. Killian descrie, în 1908, regiunea anatomică a joncţiunii faringo-esofagiene care-i poartă numele. Frecvenţa anomaliei este de cca 1%, mai mare la bărbaţi. Cel mai frecvent apare după vârsta de 50 ani. Simptomele durează de la câteva săptămâni la ani de zile (2,3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Consideraţiile noastre au la origine un studiu retrospectiv, pe baza foilor de observaţie şi a protocoalelor operatorii din arhiva Clinicii I Chirurgicale din Iaşi. Intervalul de timp luat în discuţie a fost 1993-2003. Au fost analizaţi următorii parametri : vârstă, sex, mediul socio-economic de provenienţă, semnele clinice prezentate, caracterele morfologice ale diverticulilor, diagnosticul, tehnica chirurgicală adoptată, evoluţie, complicaţii.

REZULTATE

În intervalul studiat au fost spitalizate, operate şi îngrijite 6 cazuri de diverticul Zenker. Raportul bărbaţi /femei a fost de 4/2. Vârsta medie a fost de 59,4 ani, cu extreme de 53-72 ani. Pentru sexul masculin, vârsta medie a fost de 62,66 ani iar pentru cel feminin, de 54,5 ani. 4 pacienţi proveneau din mediul rural iar ceilalţi 2 din mediul urban. Dimensiunile medii ale diverticulilor au fost de 3,7/3,4, iar extremele au fost de 1,5/2 cm şi respectiv de 8/6,5 cm. Debutul afecţiunii, conform declaraţiilor pacienţilor, a fost în medie cu 2 ani înaintea operaţiei. Simptomatologia clinică a constat în disfagie pentru solide, regurgitaţii, scădere ponderală. 2 dintre pacienţi au relatat episoade sporadice de accese de tuse, în special nocturne. La unul din pacienţi, cel cu diverticulul cel mai voluminos, s-a constatat prezenţa unei formaţiuni tumorale palpabile la nivelul regiunii cervicale stângi, de consistenţă moale, depresibilă, de cca 8/7 cm. La acelaşi pacient s-a semnalat răguşeala.

Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe radiografia baritată eso-gastroduodenală, care a evidenţiat în toate situaţiile punga diverticulară, prin incidenţele de profil şi oblice. Examenul radiologic a permis aprecierea coletului diverticular, a dimensiunilor, a situaţiei cervicale sau cervico-mediastinale a acestuia, a conţinutului, precum şi a patologiei digestive superioare asociate: în 2 cazuri, ulcer duodenal necomplicat, într-un caz, reflux gastroesofagian moderat.

Endoscopia digestivă superioară s-a efectuat în toate cazurile cu multă prudenţă din cauza riscului perforativ. Ea a evidenţiat în toate cazurile coletul diverticular, prezenţa septului diverticulo-esofagian, a conţinutului alimentar. În cazul diverticulului voluminos, s-a constatat o congestie mucoasă şi varice esofagiene de gr. I. Biopsia endoscopică nu s-a efectuat în nici un caz datorită riscului crescut. Toate cele 6 cazuri au beneficiat de tratament chirurgical. La 5 din cei 6 pacienţi s-a practicat diverticulectomie şi miotomie cricofaringiană pe cale transcervicală, într-un singur caz efectuându-se numai diverticulectomie, tot prin abord clasic cervical, cu esofagul intubat pe o sondă Faucher. După disecţia şi izolarea pungii diverticulare, în 3 cazuri s-a procedat la rezecţia diverticulului, urmată de sutură esofagiană manuală, iar în 2 cazuri sutura esofagului s-a efectuat mecanic, cu pensa TA 30 (diverticul de 3/4 cm) şi TA 60 Premium (diverticul de 8/6,5 cm) (fig. 1). În acest ultim caz, datorită dimensiunilor sporite ale diverticulului, identificarea sa a fost mult uşurată de introducerea peroperatorie transorală a unui endoscop flexibil în esofag, care prin transiluminare a permis evidenţierea esofagului şi a pungii diverticulare (fig. 2). De asemenea, datorită grosimii sporite a peretelui diverticular, s-a reglat înălţimea de strângere a agrafelor la un nivel mediu. Miotomia cricofaringiană s-a efectuat pe 1,5-2 cm lungime, cu electrocauterul.

Evoluţia postoperatorie a fost simplă în toate cazurile. La 48-72 de ore s-a administrat pacienţilor operaţi Gastrografin, iar dacă radiologic nu s-a evidenţiat nici un traiect fistulos, s-a început administrarea dietei lichide, pentru ca în ziua 5-6, dieta să se normalizeze. Tuburile de dren au fost scurtate progresiv şi îndepărtate complet în ziua 4-5. Pe seria noastră nu s-a înregistrat nici o complicaţie postoperatorie imediată sau precoce şi nici un deces. Spitalizarea a fost în medie de 6 zile. Postoperator precoce, la 3 pacienţi s-a constatat o dispariţie totală a suferinţei digestive, iar la 3 o ameliorare evidentă. La unul din cazurile operate s-a constatat la 3 ani postoperator o recidivă diverticulară, cu reapariţia unei pungi de dimensiuni medii şi a suferinţei digestive. Până în prezent, acest pacient nu s-a prezentat pentru reintervenţie. Este vorba în fapt de pacientul la care nu s-a practicat miotomia cricofaringiană.

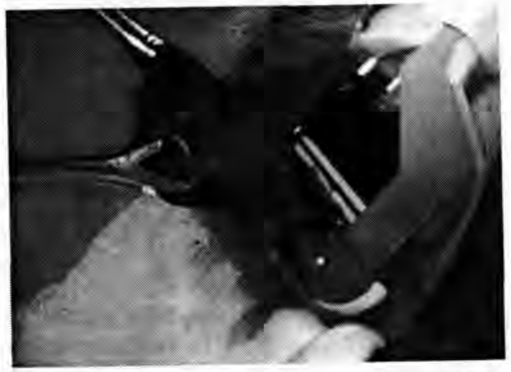


Fig. 1. Rezecţie şi sutură mecanică la nivelul coletului diverticular

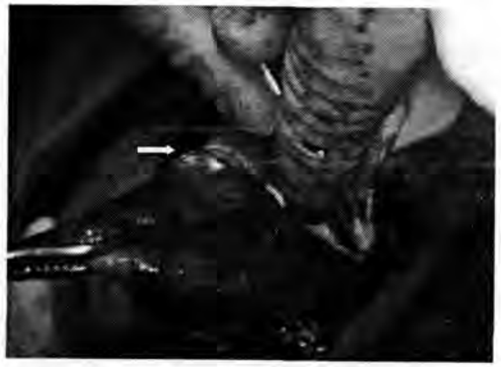


Fig. 2. Evidenţierea pungii diverticulare prin transiluminare endoscopică (săgeata albă)

Anatomopatologic, punga diverticulară conţine un ţesut fibros bogat vascularizat, cu infiltrate limfo-plasmocitare difuze şi perivasculare. Acest perete este tapetat de o mucoasă de tip esofagian. La nici o piesă de exereză diverticulară nu s-au constatat aspecte tumorale maligne.

DISCUŢII

Diverticulul Zenker, cel mai frecvent diverticul esofagian de pulsiune, evoluează din punct de vedere fiziopatologic, în 3 stadii:

- st.I - „pinten" mucos
- st.II - „pungă diverticulară"dilatată
- st.III - creştere de volum a diverticulului cu orientare intramediastinală şi comprimarea esofagului. Astfel, după deglutiţie, alimentele pătrund mai întâi în diverticul şi se evacuează apoi în esofag prin prea plin (2,5).

Morfopatologic, ca orice diverticul de pulsiune, diverticulul Zenker este format din mucoasă, submucoasă şi doar câteva expansiuni fibroase la colet. Deşi nu are deloc perete musculo-adventicial, peretele diverticular este destul de rezistent, permiţând o bună sutură cu fire sau prin agrafaj mecanic. Consistenţa sa aminteşte uneori de cea a unui sac herniar gros.

Patogenie

Cauzele apariţiei diverticului Zenker sunt incomplet elucidate. Se discută de o multitudine de mecanisme posibil incriminate în patogenie:

- puncte slabe anatomice; triunghiul lui Killian, triunghiul lui Laimer.
- slăbirea musculaturii odată cu vârsta.
- necoordonarea motrice (achalazie) între contracţia faringelui şi relaxarea SES cu creşterea presiunii în hipofaringe; este cauza cel mai frecvent incriminată deşi etiologia acestei incoordonări este încă neclară (3,5).
- anomalii obstructive pasagere ale m. cricofaringian, care contribuie la creşterea presiunii intraluminale (sechele după AVC, sclerodermie etc.).
- anomalii morfologice ale m. cricofaringian: anomalii neurogenice, anomalii miopatice sau mixte (cu predominanţă neurogenică), infiltrate inflamatorii limfocitare. Unica funcţie neuromusculară clar demonstrată în deglutiţie a m.cricofaringian este legată de orientarea geometrică a fibrelor şi natura hibridă a unora din miofibrile. Aceste modificări morfologice ale m. cricofaringian împiedică relaxarea lui corectă şi pot conduce la apariţia diverticulului Zenker. Ele sunt legate de fapt direct de o denervare progresivă a muşchiului cricofaringian (1,4).
- hernia hiatală şi refluxul gastro-esofagian, pot determina anomalii de funcţionare a sfincterului esofagian superior (SES): spasm reflex.
- alte tulburări de motilitate ale esofagului, achalazia cardiei, spasmul esofagian difuz, spasmele esofagiene etajate pot fi factori favorizanţi.

Simptome

În stadiul iniţial, afecţiunea este asimptomatică, generând cel mult senzaţie de corp străin la deglutiţie. Simptomatologia diverticuluilor de dimensiuni mici este dominată de disfagie înaltă, bolul alimentar fiind reţinut timp de minute sau ore înainte de a trece mai departe sau de a fi regurgitat. Diverticulii voluminoşi se însoţesc de regurgitaţii si halenă fetidă a gurii (halitoză). Disfagia se întâlneşte la cca. 50 % din pacienţi. Accesele de tuse, datorită trecerii patologice a conţinutului alimentar în trahee, pot surveni noaptea şi pot genera în timp pneumopatia de aspiraţie şi abcesul pulmonar.

La examenul clinic se poate vedea, în formele avansate, punga diverticulară în regiunea cervicală stângă, care se goleşte cu zgomot la manevrele de palpare.

Datorită volumului crescut, punga diverticulară poate realiza compresiune pe simpaticul cervical, cu apariţia sindromului Horner, şi pe nervul recurent, cu apariţia răguşelii sau disfoniei.

Diagnosticul pozitiv

Este suspicionat pe baze anamnestice şi confirmat prin examen baritat, în poziţie oblică şi de profil. Endoscopia este indicată când există suspiciune de malignizare sau o altă patologie asociată. De principiu, endoscopia ar trebui evitată, existând un risc major de perforaţie.

Manometria şi radiocinematografia, se realizează pentru a înregistra presiunea sfincterului faringoesofagian şi motilitatea corpului esofagian în vederea depistării altor anomalii care ar putea compromite rezultatul tratamentului.

Diagnosticul diferenţial

Disfagia din cadrul existenţei diverticulului Zenker trebuie diferenţiată de cea cauzată de leziunile maligne. De asemenea, trebuie diferenţiată de cea din leziunile netumorale organice (disfagia sideropenică, tyloza, stenozele peptice, postcaustice sau funcţionale - achalazia cricofaringiană, spasmul esofagian difuz sau etajat, achalazia cardiei).

Complicaţii

- complicaţii respiratorii: bronhospasm, bronşite, atelectazii, pneumonii, abcese pulmonare.
- tulburări de compresiune: răguşeală, disfagie, disfonie, dispnee, sdr. Horner.
- infecţia - diverticulită.
- perforaţia poate provoca mediastinite sau flegmon al gâtului.
- hemoragia evocă posibilitatea unei degenerări maligne.
- malignizarea este demonstrată, apărând în 0,4-1% cazuri, sub forma carcinomului scuamos (epiteliom malpighian nekeratinizat) şi este în relaţie cu diverticulii cu evoluţie îndelungată, de mulţi ani de zile, voluminoşi, neglijaţi (3,4,5).

Tratament

Tratamentul diverticulului Zenker este chirurgical şi a parcurs mai multe etape istorice:

¤ 1886 - Wheeler - prima diverticulectomie.

¤ 1905 - Kocher - 2 cazuri de diverticulectomie.

¤ 1910 - Mayo - 6 cazuri de diverticulectomie.

¤ 1917 - Mosher - primul abord endoscopic: eşec!

¤ Schmid - prima diverticulopexie.

¤ Skinner şi Page - by-pass al regiunii stenotice a cricofaringianului, printr-o anastomoză T-T a regiunii fundice a diverticulului cu esofagul substenotic.

¤ Jackson şi Shallow - dilataţie a cricofaringianului.

¤ Seiffert - miotomie cricofaringiană transcervicală, fără intervenţie asupra sacului diverticular.

¤ Cross - diverticulectomie şi miotomie extramucoasă.

¤ Sutherland - miotomie simplă.

¤ Belsey - miotomie şi diverticulopexie.

¤ 1960 - Dohlman reintroduce endoscopia - 100 de cazuri fără complicaţii. Utilizează cauterul pentru secţiunea septului interdiverticulo - esofagian.

¤ 1989, Van Overbeek - utilizarea laserului CO2 endoscopic la 545 pacienţi.

¤ 1993, Collard şi Hirsch - diverticulectomie endoscopică transorală cu stapler.

¤ actualmente, intervenţiile chirurgicale care sunt elective pentru diverticulul Zenker, sunt:

- diverticulectomie transcervicală.
- diverticulectomie transcervicală plus cricomiotomie.
- cricomiotomie transcervicală.
- cricomiotomie transcervicală plus diverticulopexie.
- diverticulotomie endoscopică cu agrafaj (stapler).
- diverticulotomie endoscopică cu laser.

Indicaţiile chirurgicale

Ideal este ca toţi pacienţii diagnosticaţi cu diverticul Zenker să fie trataţi chirurgical, în mod electiv, înaintea apariţiei malnutriţiei, a complicaţiilor respiratorii şi a degenerării maligne. Tratamentul chirurgical este indicat indiferent de dimensiunea diverticulului, durata sau severitatea simptomelor.

Perforaţia diverticulară reprezintă o urgenţă majoră ce impune intervenţia chirurgicală imediată. Statusul nutriţional deficitar, complicaţiile respiratorii, boala coronariană ischemică, nu constituie contraindicaţii ale intervenţiei chirurgicale, ci, din contra, reprezintă urgenţe relative de intervenţie chirurgicală, în special în cazul diverticulilor complicaţi cu episoade recurente hipoxice (1,2).

Rezultatele clinicii Mayo în tratamentul chirurgical al diverticulului faringoesofagian.

- pentru diverticulii de dimensiuni medii şi mari, intervenţia chirurgicală practicată este diverticulectomia transcervicală într-un singur timp, asociată în ultima decadă cu miotomia cricofaringiană.
- miotomia fără diverticulectomie s-a practicat numai în cazul diverticulilor foarte mici. Rezultatele pe termen scurt ale acestui tip de intervenţie chirurgicală, pe 888 de pacienţi operaţi în ultimii 25 de ani:

- Morbiditate: paralizie de corzi vocale - 28 (3,1%); supuraţie parietală - 27 (3%); fistule - 16 (1,8%).

- Mortalitate - 11 (1,2%)

- Recurenţă - 32 (3,6%)

Morbiditatea şi mortalitatea au fost în relaţie cu reintervenţiile pentru persistenţa sau recurenţa diverticulului după tentative chirurgicale anterioare diverse.

Intervenţiile primare (diverticulectomiile) s-au asociat cu o mortalitate şi o morbiditate sub 1%.

Rezultatele monitorizării clinice şi radiologice (1-20 de ani), au fost foarte bune în 93% din cazuri (3,5).

Majoritatea complicaţiilor postoperatorii apar în cursul primului an, ulterior ele fiind rare.

Rezultatele, imediate sau la distanţă, nu au fost influenţate de sutura manuală sau mecanică după diverticulectomie. Sutura mecanică a redus mult timpul operator.

Miotomia cricofaringiană (fără diverticulectomie), practicată pentru diverticuli mici, a contribuit semnificativ la reducerea simptomatologiei; o parte din pacienţi (2 din 12) au înregistrat o accentuare a simptomatologiei care a impus efectuarea diverticulectomiei după 5, respectiv 8 ani.

CONCLUZII

Miotomia cricofaringiană este indicată nu ca intervenţie de sine stătătoare, ci asociată diverticulectomiei.

Miotomia cricofaringiană asociată sau nu diverticulopexiei precum şi tehnicile endoscopice nu reprezintă o metodă de profilaxie a malignizării.

Deşi nu lipsită de probleme, diverticulectomia ± miotomia, înregistrează o minimă morbiditate şi mortalitate, rezultatele pe termen lung la 93 % din pacienţii astfel trataţi, fiind mai mult decât satisfăcătoare.

După Collard, procentajul de pacienţi asimptomatici a fost semnificativ mai mare după procedeele deschise (86%) decât după cele endoscopice (50%) dacă punga diverticulară a fost mai mare sau egală cu 3 cm,diferenţa de procentaj crescând dacă diverticulul a fost mai mic de 3 cm.

Procentajele au fost similare pentru cele 2 tipuri de procedee endoscopice (agrafaj vs. laser), deşi laserul predispune mai frecvent la fistule.

BIBLIOGRAFIE

1. Browning TH et al. Diagnosis of chest pain of esophageal origin. *Dig Dis Sci* 1990 ; 35 (5) : 289.
2. Cook IJ, Blumbergs P et al. Structural abnormalities of the cricopharyngeus muscle in patients with pharyngeal (Zenker's) diverticulum. *J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 7 (6) : 556.
3. Cook IJ, Gabb M et al. Pharyngeal (Zenker's) diverticulum is a disorder of upper esophageal sphincter opening. *Gastroenterol* 1994 ; 103 (49) : 1229.
4. Lafontaine E. Pharyngeal dysphagia. In : DeMeesters TR, Mattheus HR eds. *Benign Esophageal Disease*. Vol 3. St Louis : 1987.
5. Lerut J, Elgariani A et al. Zenker's diverticulum, Surgical experience in a serie of 25 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 1993 ; 65 : 189.

NOUTĂŢI

AUTACOIZII ŞI STATINELE : O NOUĂ STRATEGIE IN CONTROLUL INFLAMAŢIILOR ŞI AL RĂSPUNSURILOR IMUNE

Histamina, PGE$_2$ şi catecolaminele sunt implicate în reglarea răspunsurilor imunologice înnăscute sau dobândite. Autorii descriu în articolul prezentat unul din mecanismele de acţiune comune acestor agonişti şi reglarea expresiei moleculelor co-stimulatoare de adeziune, de tipul ICAM-1 şi antigenii B7, pe monocite/macrofage. Subtipurile de receptori specifici implicate în acţiunea fiecărui agonist au fost H$_2$ pentru histamină, EP$_2$/EP$_4$ pentru PGE$_2$ şi β_2 pentru catecolamine şi care au fost cuplate cu adenilat-ciclaza via proteinei G$_s$. În urma reglării expresiei moleculelor co-stimulatoare, autorii au constatat o modulare a producţiei consecutive de citokine, mediată prin interacţiuni intercelulare, sub acţiunea diverşilor stimuli. Histamina este sintetizată în monocite şi în celulele T, prin inducţia histidin-decarboxilazei. Histamina inductibilă are o dinamică diferită de cea a histaminei stocată în mastocite şi în bazofile. De asemenea, noradrenalina pare a fi sintetizată în limfocite. Astfel, celulele imunitare pot produce histamină, prostaglandine şi noradrenalină, modulând interacţiunea intercelulară dintre monocite şi alte celule. Unii dintre inhibitorii HMG-CoA-reductazei se pot lega pe substraturile de fixare a LFA-1 pe ICAM-1, diminuându-se astfel interacţiunea mediată de ICAM-1/LFA-1. Controlul interacţiunii mediate de moleculele co-stimulatoare poate reprezenta o alternativă viabilă în reglarea răspunsurilor imunologice şi inflamatoare (Nishibori M, Takahashi HK, Mori S. The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins : a novel strategy for controlling inflammation and immune responses. *J Pharmacol Sci* 2003 ; 92 (1) : 7-12).

Odette Rogut

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CHIMIOTERAPIA INTRAPERITONEALĂ INTRA ŞI POSTOPERATORIE - TRATAMENT ADJUVANT PENTRU CANCERELE DIGESTIVE LOCAL AVANSATE

Cr. Bulat, M. Stoian, S. Pădureanu, L. Bîşcă, Oana Blănaru
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
Secţia Clinică IV

INTRAOPERATIVE AND EARLY POSTOPERATIVE INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY - ADJUVANT TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED DIGESTIVE CANCERS (Abstract) : Surgical treatment for locally advanced digestive cancers (invasion beyond the serosa, adjacent structures penetration and perforated tumors) is followed by a high rate of peritoneal recurrence and distant metastasis. Simultaneous intraperitoneal chemotherapy with surgical resection, which is continued over the early postoperative period act on the tumor cells which can be mobilized during the surgical dissection. This adjuvant treatment could lead to a better control of local recurrence. Moreover, high levels of the agents are reached in the portal circulation which could be profitable for preventing hepatic metastasis. The main drawback of the method is represented by the impaired immunologic activity of the peritoneum, which can cause, at least theoretically, detrimental complications. Objective : the efficiency of the intraoperative and early postoperative intraperitoneal chemotherapy is the subject of a prospective randomized study, started 8 months ago in our department. Method : patients with locally advanced (penetration of the tumor beyond serosal layer, without liver metastasis) are randomized for adjuvant intraperitoneal chemotherapy or standard treatment. Intraoperative chemotherapy is commenced after surgical resection but before accomplishing any anastomosis. We use 50 mg of cisplatinum for washing the peritoneal cavity and continue to instilate 20 mg/m^2 of cisplatinum intraperitoneally in the first four days after surgery. (8 patients were selected to be treated according to this protocol) Conclusion : immediate postoperative outcome does not seem to be influenced by this treatment. The disease free interval and the overall survival rates can not be assessed at this moment of the study. **Key words** : INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY, LOCALLY ADVANCED CANCER, CISPLATINUM

Tratamentul chirurgical pentru cancerele gastro-intestinale este asociat cu o rată a recurenţei locale ridicată. O treime din pacienţii cu malignităţi colo-rectale dezvoltă recidivă pe locul segmentului rezecat. Sugarbaker, emite ipoteza conform căreia evoluţia cancerelor digestive este influenţată de însăşi intervenţia chirurgicală. Această ipoteză are la bază teoria emisă de Weiss („metastatic inefficiency") încă din 1986 (1), conform căreia, chiar un număr mic de celule tumorale dispersate într-o cavitate peritoneală cu zone denudate, aşa cum se întâmplă în cazul rezecţiilor de organe sau segmente, pot determina recurenţa ; pe de altă parte, un număr mare de celule tumorale care însă sunt izolate de un endoteliu limfatic sau vascular intact, nu oferă condiţia implantării tumorale. De aceea, eliminarea acestei modalităţi de metastazare a cancerelor gastro-intestinale ar putea avea un impact asupra supravieţuirii acelor pacienţi la care carcinomatoza peritoneală este cauza primară de deces.

PRINCIPII

Chimioterapia intraperitoneală este însoţită de o rată înaltă de răspuns, deoarece peritoneul acţionează ca o barieră, împiedicând resorbţia imediată a unor substanţe terapeutice cu masă moleculară mare, ceea ce înseamnă că, pe de o parte, timpul de contact cu suprafaţa peritoneală este prelungit, iar pe de altă parte concentraţia intraperitoneală a chimioterapicelor administrate pe această cale este mult mai mare decât cea obţinută folosind ruta intravenoasă. Mai mult decât atât, concentraţia unor agenţi chimioterapici folosiţi atinge valori mari şi în vena portă, ceea ce poate transforma calea intraperitoneală într-un substitut net superior căii intravenoase. De altfel sunt de notorietate rezultatele dezamăgitoare ale chimioterapiei sistemice în carcinomatoza peritoneală şi în cancerele tubului digestiv, explicate prin lipsa sensibilităţii acestor tumori la chimioterapie şi lipsa atingerii de concentraţii terapeutice în cavitatea peritoneală (2,3,4). Casper demonstrează atingerea de concentraţii peritoneale de până la 30 de ori mai mari a unor agenţi terapeutici prin introducerea acestora în cavitatea peritoneală decât atunci când sunt administraţi intravenos (5).

Sugarbaker avansează ipoteza „capcanei celulelor tumorale" pentru a explica incidenţa crescută a însămânţărilor peritoneale la pacienţii care sunt supuşi unui tratament chirurgical pentru un carcinom sau sarcom intra-abdominal. (3) Această teorie face legatura cu recidiva locala a unei tumori prin unul din urmatoarele mecanisme :

- emboli tumorali liberi intraperitoneali ca urmare a invaziei totale a peretelui intestinal ;
- scurgerea de celule tumorale din vasele limfatice secţionate ;
- diseminarea celulelor tumorale în urma traumatismului direct prin disecţie chirurgicală ;
- cheaguri de sânge care rămân în abdomen şi care conţin celule tumorale viabile ;
- sechestrarea celulelor tumorale în reţeaua de fibrină ce acopera suprafeţele denudate sau peritoneul traumatizat ;
- stimularea indirectă a creşterii celulelor tumorale sechestrate sub influenţa factorilor de creştere implicaţi în procesele de vindecare a plăgii.

Pentru a împiedica implantarea celulelor tumorale pe peritoneu, cavitatea abdominală poate fi „spălată" cu chimioterapice în timpul intervenţiei chirurgicale - chimioterapie intraperitoneală intraoperatorie - sau postoperator - chimioterpie intraperitoneală precoce. Această nouă strategie poate fi folosită pentru prevenţia carcinomatozei peritoneale la pacienţii cu risc sau chiar pentru tatamentul carcinomatozei.

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentăm datele preliminare ale unui studiu randomizat prospectiv care să demonstreze valoarea administrării intraperitoneale intra- şi postoperator precoce a unor agenţi chimioterapici în controlul local al bolii neoplazice şi eventual în controlul bolii metastatice. Pacienţii cu cancere de digestive local avansate (definim cancerul local avansat acele tumori care interesează cel puţin seroasa peritoneală sau ţesutul retroperitoneal) sunt randomizaţi pentru rezecţie chirurgicală şi chimioterapie intraperitoneală sau tratament chirurgical şi eventual tratament adjuvant standard (tabelul I).

Excludem pacienţii care prezintă tumori ce pot fi incluse în criteriile noastre de selecţie dar care prezintă metastaze la distanţă. Decizia selectării pacienţilor este luată intraoperator, atunci când sunt întrunite criteriile de includere.

Protocolul ales de noi constă în :

TABELUL I

Indicaţii

Indicaţii ale chirurgiei citoreductive şi chimioterapiei intraperitoneale
metastaze peritoneale de dimensiuni reduse ce provin de la cancere invazive
cancere colon perforate
cancere cu invazie la organele vecine
contaminare intraoperatorie cu ţesut tumoral
paliaţie pentru ascitele neoplazice.

1. Chimioterapia intraoperatorie intraperitoneală

După aplicarea tratamentului chirurgical de citoreducţie, conform principiilor oncologice, se spală cavitatea peritoneală cu 50 mg de cisplatin dizolvat în 1000 ml ser fiziologic timp de 30 de minute. După aceasta, soluţia este aspirată şi operaţia continuată, anastomozele digestive nu se efectuează înainte de procedeul adjuvant.

2. Lavajul imediat postoperator în vederea chimioterapiei intraperitoneale precoce

Intervenţia chirurgicală se termină prin introducerea paraombilical stâng a unui cateter de dializă peritoneală plasat în vecinătatea unghiului duodeno-jejunal precum şi a 4 tuburi de dren : parietocolice drept şi stâng, subhepatic şi Douglas. Lavajul peritoneal este început din sala de operaţie. În ziua operaţiei se introduce rapid prin cateterul de instilaţie 1500 ml de soluţie de ser fiziologic sau Ringer-lactat, încălzită la temperatura de 37^0 C, clampând celelalte tuburi de dren şi menţinându-le clampate timp de 30 minute. Apoi se declampează drenurile lăsând ca soluţia instilată să părăsească cavitatea peritoneală. Se repetă procedura de 4 ori în primele 4 ore, apoi la fiecare 4 ore până când drenajul este clar.

3. Chimioterapia intraperitoneală precoce

În următoarele 4 zile postoperator se introduce rapid pe cateterul de dializă o doză de 20 mg/m^2 cisplatin dizolvat în 1500 ml ser fiziologic sau Ringer clampând tuburile de dren. Se menţin clampate pentru 23 de ore apoi sunt declampate pentru 60 de minute permiţând eventualul drenaj. Se repetă procedura în zilele 1 – 4 postoperator.

Rolul lavajului abdominal în perioada imediat postoperatorie este de a îndepărta resturile tisulare, sânge şi cheaguri din cavitatea abdominală, minimalizând acumularea de fibrină şi împiedicând formarea de aderenţe.

TABELUL II

Pacienţi incluşi în studiu pentru chimioterapie intraperitoneală

Nume	Vârstă	Sex	Localizarea tumorii	Stadializare	Grading tumoral
PE	75	F	sigmoid	T3N0M0	G3
RG	69	B	transvers cu invazie de stomac	T4N0M0	G1
CG	55	F	unghi hepatic	T3N0M0	G2
SV	75	F	cec	T3N1M0	G2
TT	68	B	cec	T2N0M0 *	G2
ME	69	B	sigmoid	T2N0M0 *	G2
MT	65	B	esocardiotuberozitar	T4M2N0	
DG	69	B	sigmoid	T3N0M0	G1

stadiul tumoral T este apreciat intraoperator macroscopic, deci este supus erorii, la 2 pacienţi la care tumorile au fost apreciate intraoperator ca fiind T3 examenul anatomopatologic la parafina a relevat tumori T2.

TABELUL III

Valorile leucocitelor la pacienţii selectaţi

Pacient		Leucograma (/mm³)				
	ziua	1(op)	2	3	4	5
PE		13100	1100	9600	12300	9400
RG		20500	16200	-	19000	14000
CG		12200	9000	8600	8900	9000
SV		9400	8700	-	6700	5300
TT		7100	-	-	-	-
ME		19700	12200	-	-	7800
MT		16400	15500	14800	13700	14100
DG		7900	-	6800	-	-

Celulele tumorale rămase în cavitatea peritoneală pot fi astfel distruse de chimioterapicele instilate în perioada imediat (1-4 zile) postoperatorie.

Lavajul peritoneal elimină şi elementele sanguine din peritoneu, diminuând astfel concentrarea de factori de creştere asociaţi procesului de vindecare. Dezavantajele constau în reducerea capacităţii de aparare la infecţii a peritoneului şi cresterea riscului dehiscenţei anastomotice, dezavantaje depăşite prin metode stricte de asepsie la administrarea chimioterapicelor şi manipularea tuburilor de dren, antibioprofilaxie pe durata chimioterapiei şi efectuarea anastomozelor în două planuri. Rezecţia a fost efectuată în limitele oncologice impuse de localizare.

REZULTATE PRELIMINARE

Până în momentul redactării acestei lucrări au beneficiat de acest protocol terapeutic 8 pacienţi care sunt sumarizaţi în tabelul II.

Postoperator au fost monitorizate: hemoleucograma, funcţia renală (diureza pe 24 ore, valorile ureei şi cretininei) şi hepatică (transaminaze), echilibrul ionic şi acidobazic, valoarea amilazelor, momentul restabilirii tranzitului intestinal, drenajul peritoneal.

Singurul parametru urmărit care a fost modificat pe parcursul efectuarii chimioterapiei a fost numarul de leucocite, 3 pacienţi din 8 prezentând leucocitoză dar care cel puţin pe datele disponibile nu este corelată cu o eventuală evoluţie nefavorabilă a cazului (tabelul III).

Celelalte constante s-au menţinut în limite normale. Tranzitul intestinal a fost reluat în zilele 2-4 postoperator. Drenajul peritoneal obţinut după declamparea tuburilor de dren, a fost cuprins între 0 si 300 ml. Doar 2 pacienţi au prezentat senzaţii de greaţă şi vărsături, chiar după reluarea activităţii intestinale şi care au fost atribuite efectelor secundare ale chimioterapicului folosit. Acestea au fost combătute prin aspiraţie naso-gastrică şi medicaţie antiemetică. 7 pacienţi au avut o evoluţie simplă fiind externaţi între a noua şi a unsprezecea zi postoperator, un pacient a dezvoltat în a şaptea zi postoperator o fistulă anastomotică şi evisceraţie blocată care au impus reintervenţia şi crearea unui anus subangulocolic drept şi închiderea peretelui abdominal dar evoluţia continuat. în mod infaust cu apariţia unei fasceite necrozante de perete abdominal, sepsis sever şi exitus.

DISCUŢII

Rolul major al chimioterapiei intraperitoneale este de a preveni carcinomatoza subsecventă. Practic orice pacient care are o perforaţie a unui cancer digestiv, cu tumori aderente la organe vecine, T4, sau cu citologie peritoneală pozitivă va dezvolta carcinomatoză peritoneală. Nu este neobişnuit ca la pacienţii care suferă o rezecţie a unei tumori de dimensiuni mari sau la care disecţia tumorii este dificilă, să se producă diseminari de celule tumorale în cavitatea peritoneală. în aceste circumstanţe este recomandată chimioterapia intraperitoneală.

Abordarea curentă a cancerelor local avansate sau cu carcinomatoză peritoneală şi sarcomatoze, are la bază criterii de selecţie a pacienţilor pentru chimioterapie intraperitoneală, bazate pe stadiul tumoral, pe marimea leziunilor secundare peritoneale şi extinderea acestora. Numai pacienţii cu boală reziduală microscopică pot beneficia de tratament cu intenţie curativă folosind citoreducţia tumorala şi chimioterapia intraperitoneală. Pacienţii cu leziuni mici peritoneale cu distribuţie limitată pe suprafaţa peritoneală sunt candidaţi optimi ai unui tratament agresiv multimodal (6,7,8).

În final, orice pacient cu ascită carcinomatoasă este un potenţial candidat pentru chimioterapia intraperitoneală, fiind una din puţinele situaţii când această opţiune terapeutică poate fi folosită ca metodă unică de tratament. În acest caz metoda preferată pentru accesul chimioterapicului în cavitatea peritoneală este introducerea unui cateter prin paracenteză.

Distribuţia adecvată a chimioterapicelor se poate evalua prin studiu radiologic cu substanţă de contrast.

Utilitatea şi avantajele chimioterapiei intraperitoneale au fost demonstrate prin studii randomizate. Sugarbaker, într-un studiu randomizat, care compară rezultatele obţinute prin administrare intravenoasă postoperator de chimioterapice, versus administrarea lor intraperitoneală, la pacienţii cu cancer colorectal local avansat, a arătat ca deşi rata supravieţuirii nu s-a îmbunătaţit, recidiva locală precum şi toxicitatea hepatică şi hematologică a fost mult mai redusă la grupul cu administrare intraperitoneală. în lumina acestor constatări îndrăznim a afirma faptul că această cale intraperitoneală permite administrarea de doze mult mai mari de chimioterapic şi deci un potenţial răspuns antitumoral mai mare decât cu dozele maxime ce pot fi administrate intravenos, fără riscul apariţiei efectelor secundare. Un alt avantaj al metodei îl reprezintă momentul administrării chimioterapicelor faţă de tratamentul chirurgical. Schemele clasice de tratament adjuvant sunt recomandate a începe la un interval de săptămâni după intervenţia chirurgicală. Considerăm că acţiunea agenţilor antitumorali este mai eficientă când se adresează unor celule tumorale izolate sau grupate în noduli de dimensiuni reduse (rezecţii R1), decât atunci când acţionează pe ţesuturi tumorale reziduale sau tumori macroscopice. De aceea, administrarea intra- şi imediat postoperator a chimioterapicelor în peritoneu ar avea teoretic avantajul unei acţiuni directe şi imediate asupra celulelor canceroase reziduale, care nu mai beneficiază de acel interval de timp în care pot prolifera.

Un alt studiu, efectuat de Gynecologic Oncology Group, prezintă avantajele nete ale administrării de cisplatin intraperitoneal faţă de chimioterapia intravenoasă în stadiile avansate ale cancerului ovarian (49 faţă de 41 luni supravieţuire) (9). Yu şi colaboratorii compară efectele chimioterapiei postoperatorii precoce cu simpla rezecţie tumorală, pentru cancerele gastrice. Pentru stadiile avansate constată o evidentă îmbunătăţire a ratei supravieţuirii, 49% versus 18% (10). Rezultatele tratamentului chimioterapiei intraperitoneale, în diferitele sale forme, asociate citoreducţiei tumorale şi a unor tehnici chirurgicale complementare (peritonectomii) (11) pentru cancerele gastro-intestinale local avansate par a da o rază de speranţă pacienţilor ce sunt diagnosticaţi în aceste stadii avansate.

BIBLIOGRAFIE

1. Weiss I. Metastatic inefficiency : intravascular and intraperitoneal implantation of cancer cells. *Cancer Treat Res* 1996 ; 82 : 1.
2. Jacquet P, Vidal-Jove J, Zhu B, Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. Natural history and new prospects for management. *Acta Belgica Chirurgica* 1994 ; 94 : 191-197.
3. Sugarbaker PH, Graves T, DeBrujin EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, Oliff L, Schlag P. Rationale for early postoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Research* 1990 ; 50 : 5790-5794.
4. Sugarbaker PH, Sweatman TW, Graves T, Cunliffe W, Israel M. Early postoperative intraperitoneal adriamycin : Pharmacologic studies and a preliminary clinical report. *Reg Cancer Treatment* 1991 ; 4 : 127-131.
5. Casper ES, Kelsen DP, Alcock NW, Lewis JL Jr. IP cisplatin in patients with malignant ascites : pharmacokinetic evaluation and comparison with the IV route. *Cancer Treat Rep* 1983 ; 67 : 235.
6. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy : surgeon's role. *Langenbek's Arch Surg* 1999 ; 384 : 576- 587.
7. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1999 ; 43 : 55.
8. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker P. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer : results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001 ; 25 : 985-990.
9. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1950.
10. Yu W, Wang I, Suh I et al. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998 ; 228 : 347.
11. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *Diseases of the Colon & Rectum* 2000 ; 43 (10) : 1341-1348.

NOUTĂŢI

NIVELUL SERIC AL TRANSAMINAZELOR ŞI RISCUL DE HEPATOTOXICITATE LA STATINE

Un recent studiu publicat în "Gastroenterology", a urmărit evaluarea riscului de hepatotoxicitate al statinelor la persoanele cu transaminaze crescute. Lotul de studiu a inclus 3 cohorte de pacienţi pe o perioadă de 4 ani (1998-2002). Prima cohortă a cuprins 342 pacienţi cu dislipidemii şi transaminaze crescute (AST>40UI/l ; ALT>35UI/l), trataţi cu statine ; grupul al doilea a inclus 1437 de bolnavi dislipidemici, cu transaminaze normale şi care deasemenea au primit tratament cu statine ; a treia cohortă a fost formată din 2245 persoane cu nivel seric crescut al transaminazelor, dar care nu au urmat tratament cu statine. In cohorta 2 s-a constatat o incidenţă mai redusă a cazurilor cu creştere uşoară şi moderată a transaminazelor (2%), dar nu şi citoliză hepatică severă. In grupurile 1 şi 3 nu s-au observat diferenţe semnificative privind incidenţa cazurilor uşoare, moderate şi respectiv severe de citoliză hepatică. Autorii studiului susţin că persoanele cu nivel seric crescut al transaminazelor nu ar avea un risc mai mare de toxicitate hepatică la administrarea de statine (Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterol* 2004 ; 126 : 1287-1292).

Ingrid Grigoriu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

TRATAMENTUL CU TRIFLURIDINĂ ÎN INFECŢIA OCULARĂ HERPETICĂ

D. Costin, Magda Dogaru, A. S. Popa, I. Cijevschi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Oftalmologie

TRIFLURIDINE TREATMENT IN THE *Herpes simplex* VIRUS EYE INFECTION (Abstract) : The objective of the study was to analize the efficiency of trifluridine in the treatment of herpes infection of the cornea. The study was performed on a 60 patients group suffering of different forms of herpetic keratitis. The results of the study indicate trifluridine as an efficient antiviral drug which may succesfully be used in the treatment of herpetic keratitis (superficial and stromal). **Key words** : OCULAR HERPES, SUPERFICIAL KERATITIS, STROMAL KERATITIS, TRIFLURIDINE

Virusul herpetic este un DNA virus care face parte din familia *Herpesviridae*. Principala sa caracteristică este persistenţa virala în stare latentă, de predilecţie în ganglionii nervoşi după primoinfecţie şi reactivarea sa sub influenţa factorilor "trigger".

Medicamentele antivirale folosite actual acţionează asupra DNA polimerazei, blocând replicarea DNA-ului viral. Aceste medicamente acţionează prin inhibarea selectivă a DNA-ului viral, împiedicând astfel replicarea virală.

Trifluridina poate fi fosforilată de timidinkinaza virală, dar şi de enzimele celulare, ceea ce duce la nivele crescute de TFT trifosfatază şi în celulele infectate cu mutanţi deficienţi în timidinkinaza. Deci poate fi folosită cu succes inclusiv în cazurile de rezistenţă la aciclovir.

Scopul studiului prezent este acela de a determina eficienţa *Trifluridinei* asupra diferitelor forme clinice ale infecţiei herpetice, localizate la nivelul globului ocular.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am studiat un lot de 60 de pacienţi, care au fost diagnosticaţi cu keratită herpetică în perioada ianuarie 2001 - ianuarie 2004.

În funcţie de forma clinică de keratită herpetică pacienţii, selectaţi pentru studiu, au fost împărţiţi în două grupe :

1. Keratite superficiale : keratita dendridică (KD) şi keratita geografică (KG) ;

2. Keratite profunde : keratita disciformă (KDis).

Diagnosticul a fost pus pe baza anamnezei şi a simptomatologiei clinice (subiective şi obiective).

Din punct de vedere al examenului subiectiv am analizat : acuitatea vizuală, durerea, fotofobia şi lăcrimarea.

Pentru a cuantifica semnele subiective am conceput un scor graduat de la 0 la 3. În acest scop am cerut fiecărui pacient, inclus în lotul de studiu, să-şi acorde un calificativ pentru fiecare din simptomele menţionate şi să noteze timpul până la rezolvarea lor.

Examenul obiectiv al fiecărui pacient a constat din : examenul biomicroscopic al polului anterior înaintea şi după coloraţia cu fluoresceina, examenul polului posterior (FO) şi măsurarea tensiunii intraoculare (cu tonometrul Schotz în cazul leziunilor epiteliale).

Fiecărui pacient i s-a completat o foaie de observaţie tip, în vederea monitorizării afecţiunii. Anamneza pacientului a fost efectuată atent. Au fost notate în fişa pacientului bolile infecţioase şi traumatismele oculare (majore şi minore) de care a suferit în ultimul timp.

Pacienţii au fost examinaţi zilnic până la vindecarea leziunilor.

Cei 60 de bolnavi, aparţinând lotului studiat, au fost trataţi cu produsul *Triherpine* din clasa trifluridinelor sub formă de colir 1%. Medicamentul a fost administrat conform următoarei scheme terapeutice: în primele 3-5 zile o picătură la un interval de 2 -3 ore, iar după vindecarea leziunilor corneene o picătura la un interval de 6-8 ore. Administrarea *Triherpinei* a continuat cel puţin 7 zile după vindecarea leziunilor, pentru prevenirea recidivei.

Pacienţii diagnosticaţi cu keratite interstiţiale au primit pe lângă tratamentul antiviral cu triherpine şi tratament antiinflamator steroidian în instilaţii sau în injecţii subconjunctivale (după epitelizarea leziunilor superficiale).

Am notat toate reacţiile adverse apărute după administrarea medicamentului şi am cerut pacienţilor să noteze toleranţa la medicament. A fost înregistrat timpul necesar corneei pentru epitelizarea leziunilor şi reducerea edemului. Monitorizarea bolnavilor am continuat-o şi după externare.

Din acest studiu au fost excluşi pacienţii: cu afecţiuni oftalmice acute, altele decât cele herpetice (exemplu : conjunctivite bacteriene, keratite traumatice, glaucom acut), cu boli sistemice severe, cu hipersensibilitate cunoscută la oricare din componentele produsului.

REZULTATE

Repartiţia după sex

Din cei 60 pacienţi luaţi în evidenţă 40 au fost bărbaţi, iar 20 au fost femei. Acestă observaţie confirmă datele din literatură (2), conform cărora incidenţa bolii herpetice este mai crescută la bărbaţi.

Repartiţia după grupe de vârstă

În studiul nostru vârstele extreme sunt cuprinse între 4 şi 82 de ani, cu o medie de 39,5 ani. Incidenţa maximă a fost întâlnită la grupele de vârsta 21-30 ani şi respectiv 31-40. Aceste grupe de vârstă aparţin perioadelor de maximă activitate, când organismul este supus stresului şi eforturilor (fizice şi intelectuale) foarte intense.

Repartiţia cazurilor în funcţie de forma clinică

Este ilustrată în fig. 1. În cadrul lotului, keratita dendridică a fost cel mai frecvent diagnosticată (40 pacienţi). Acest rezultat coincide cu altele raportate (1 ; 5).

Forma de manifestare

Un număr de 42 de keratite herpetice au fost luate în evidenţă la debutul afecţiunii. Acest fapt a uşurat foarte mult studiul semnelor obiective, dându-i mai multă acurateţe. Au fost tratate numai 18 cazuri înregistrate ca fiind recidive.

Simptomele subiective sunt: cedarea durerii, cedarea fotofobiei şi cedarea lăcrimării. Simptomele subiective s-au ameliorat şi ele rapid sub tratamentul cu trifluridina. Prima care a cedat fiind durerea şi ultima lăcrimarea. Durata medie a simptomelor subiective a variat între 2-3 zile pentru durere şi fotofobie. Lăcrimarea a înregistrat o perioadă mai mare de evoluţie: 4-5zile.

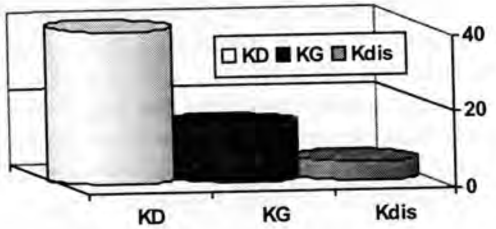


Fig. 1. Repartiţia cazurilor funcţie de forma clinică

TABELUL I

Ameliorarea acuităţii vizuale

	Acuitatea vizuală la internare	Acuitatea vizuală la externare
Mai mult de 8/10	27	40
6/10-8/10	25	18
4/10-6/10	4	1
2/10-6/10	2	1
< 2/10	2	0

La cazurile care au înregistrat recidivă, evoluţia a fost mai lungă cu 1-2 zile. În cazul lăcrimării evoluţia a fost cu aproximativ 3,5 zile mai mare

Ameliorarea acuităţii vizuale

Cel mai important parametru care a definit bunele rezultate obţinute cu trifluridina a fost acuitatea vizuală (tabelul I). După cum se observă, 40 din cei 60 de pacienţi luaţi în studiu au avut la externare o acuitate vizuală mai mare de 8/10, iar 18 au avut o acuitate vizuală mai mare de 6/10. Deci, 58 de pacienţi au avut la externare o acuitate vizuală mai mare de 6/10.

Simptomele obiective

Timpul de epitelizare(zile)

Se observă o epitelizare rapidă a leziunii, keratita dendridică vindecându-se mai repede decât cea geografică (fig. 2). Prima manifestare (5-7zile) se vindecă mai rapid decât recidiva (7-7, 4zile).

Timpul de înjumătăţire a edemului stromal

După cum se observă din fig. 3, trifluridina are o bună penetrabilitate în stroma corneana şi reduce semnificativ edemul stromal cornean, atât din keratita disciformă cât şi din cea interstiţială.

DISCUŢII

Trifluridina este un antiviral care acţionează prin intermediul timidinkinazei. Este incorporat în DNA-ul viral, selectiv faţă de cel celular şi inhibă astfel replicarea virală. Toxicitatea acestui medicament la nivelul celulei epiteliale corneene este redusă. Determinările biochimice făcute au arătat că medicamentul are o bună penetrabilitate în stroma corneeană, în umoarea apoasă şi chiar în vitros. Aceste date explică bunele rezultate obţinute şi în tratamentul keratitelor profunde şi a kerato-uveitelor (5,6).

În keratitele stromale şi în kerato-uveite leziunile se datorează mai puţin acţiunii directe a virusului, cât mai ales mecanismelor imunităţii celulare şi umorale îndreptate împotriva keratocitelor ce prezintă antigene virale pe suprafaţa lor.Din aceste motive tratamentul antiviral trebuie asociat cu tratament antiinflamator steroidian.

Rezultatele noastre confirmă datele din literatură (1,6). Am obţinut epitelizarea într-un procent de 100% din keratite superficiale, atât în cazurile de recidiva, cât şi în cele de primă manifestare. Recuperarea a-

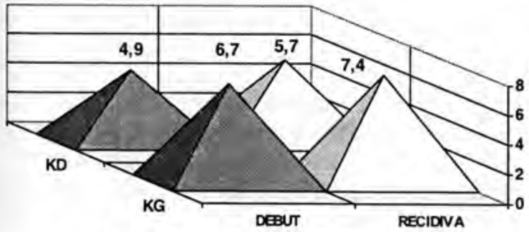


Fig. 2. Timpul de epitelializare

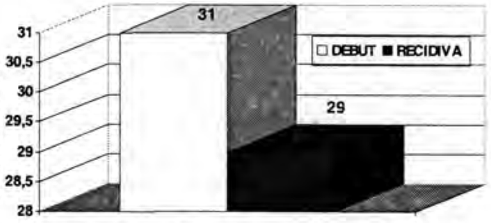


Fig. 3. Timpul de înjumătăţire a edemului stromal

cuităţii vizuale a fost de 100% la 60% din cazurile de keratită superficială.

Rezultatele tratamentului au fost satisfăcătoare la pacienţii cu keratite interstiţiale sau disciforme. 50% din cazuri au răspuns favorabil tratamentului asociat antiviral şi steroidian. La restul de 50% starea oculară a rămas staţionară sau s-a înrăutăţit, ceea ce a necesitat schimbarea schemei terapeutice.

CONCLUZII

- Incidenţa herpesului cornean este mai mare la bărbaţi decât la femei.
- Eficienţa tratamentului cu trifluridină a fost confirmată prin dispariţia rapidă a semnelor subiective, epitelizarea leziunilor corneene.
- Acuitatea vizuală a crescut până la 100% la 60% dintre pacienţi.
- În cazul keratitelor disciforme tratamentul asociat antiviral şi antiinflamator a furnizat rezultate satisfăcătoare (50% vindecări). El este uşor scăzut faţă de cel raportat în literatură (4,5).
- Medicamentul este foarte bine tolerat.

BIBLIOGRAFIE

1. Kaufman HE. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Progn Retin Eye Res* 2000; 19 (1): 69-85.
2. Popa PD. *Contribuţiuni la tratamentul cheratitei herpetice : tratamentul cu AND*. Rezumatul tezei de doctorat. Ed. IMF Tg. Mureş, 1969.
3. Popescu C, Siganos D. Tratamentul cu Aciclovir asociat cu un nou produs românesc din plante. *Oftalmologia* 1999; 1: 55-57.
4. Romanowski EG, Bartels SP, Gordon YJ. Comparative efficacies of cidofovir, trifluridine and aciclovir in the HSV-1 rabbit keratitis model. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1999; 40 (2): 378-384.
5. Snoeck R, deClercq E. Treatment of Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Med* 1999; 16 (4): 261-265.
6. Yao YF, Inoue Y, Kase T. Clinical characteristic of acyclovir - resistant herpetic keratitis and experimental studies of isolates. Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 1996; 234 Suppl 1: S126-132.

NOUTĂŢI

STABILIZAREA PLĂCILOR ATEROSCLEROTICE PRIN INHIBAREA ACTIVITĂŢII MATRIX METALOPROTEINAZELOR PROSTAGLANDIN E_2-DEPENDENTE

Unele studii au arătat că agenţii care inhibă Angiotensina II demonstrează beneficii dincolo de scăderea tensiunii arteriale. Recent s-a demonstrat şi că creşterea expresiei ciclooxigenazei inductibile şi a sintazei PgE_2-dependente se asociază cu activarea metaloproteinazelor şi ruptura plăcii aterosclerotice. Obiectivul studiului descris a fost caracterizarea efectelor pe care irbesartanul le produce asupra enzimelor plăcii de aterom. 70 de pacienţi cu ateroscleroză carotidiană simptomatică au fost randomizaţi pentru a primi irbesartan (300mg/zi) sau clortalidonă (50 mg/zi) cu 4 luni înaintea endarterectomiei. Au fost utilizate diverse tehnici de imunohistochimie, detectarea COX-1, COX-2, metaloproteinaze 2 şi 9, angiotensina II, AT1, AT2, CD68+, CD3+. Plăcile aterosclerotice de la pacienţii trataţi cu irbesartan au avut mai macrofage, limfocite T, celule HLA-DR+. Acest studiu demonstrează că irbesartanul descreşte inflamaţia şi expresia macrofagelor din placă, ducând la stabilizarea de lungă durată (Cipollone F et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E_2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2003; 109 (12): 1482).

Corina Dima-Cozma

CHIRURGIE **CAZURI CLINICE**

ANTENATAL INCOMPLETE RUPTURE OF THE UMBILICAL CORD A CASE REPORT

R. Socolov[1], C. Boeru[2], Demetra Socolov[1], Raluca Balan[2]
„Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Obstetrics Gynecology Departament
2 „Elena Doamna" Clinic Hospital Iaşi

ANTENATAL INCOMPLETE RUPTURE OF THE UMBILICAL CORD. A CASE REPORT (Abstract): Intrauterine rupture of the umbilical cord is a rare complications, and it's even less frequent in antenatal situation. We describe such a case, with the prenatal demise of a 33-week male fetus in a 2 parous 31 year old patient. The only risk factors identified were: extremely long umbilical cord, oligoamnios, pericervical umbilical loops and extensive vascular thrombosis. The intraoperative assessment showed an intensively blood-stained amniotic fluid, and a partial rupture of the cord close to the placental insertion. As in short cords, a very long cord might have produced important traction in a low quantity of amniotic fluid environment, and determine the rupture and the severe fetal consequence. In our case they were associated with extensive vein thrombosis, which might have lead to intraamniotic hemorrhage and contribute to the fetal demise. **Key words**: UMBILICAL CORD RUPTURE, ANTENATAL DEATH, UMBILICAL VASCULAR THROMBOSIS

Intraamniotic bleeding from a spontaneously ruptured umbilical cord is a rare event, with a total of less than 120 cases reported until 1989 (1). Usually, they occur during delivery and end up in the severe fetal distress.

When occuring antenatally, the umbilical cord rupture has more severe consequences, with fetal demise. We report such a case in this article.

CASE REPORT

A 31-year-old woman, gravida 7, para 2, abortion 4, with one previous vaginal delivery and one cesarean section for breech presentation, presented to our service at 33 weeks estimated gestational age with hypogastric pain, and for the evaluation of the obstetrical risk. She mentioned a normal monthly schedule for the prenatal visits, an ultrasound scan which a normal-for-gestational age fetus, with a double pericervical umbilical coil, and a diminished amniotic fluid, with the Phelan index of 29. The Doppler indexes before admission and during hospitalisation were in the normal range. The rest of the clinical and paraclinical data were also in normal range.

Three days after admission, the patient accused mild hypogastric pain, and absent fetal movements. The clinical evaluation and cardiotocography (CTG) suggested intrauterine fetal death, with no previous alarm sign, or special trauma. The ultrasound scan confirmed the supposition, with no fetal heart movement, and no Doppler echoes in the umbilical cord. Furthermore, the amniotic fluid was declared practically absent, and, given the status of the uterus and the supposition made by ultrasound, the decision of an emergency cesarean section was taken.

Intraoperatively, the amniotic sack was filled with blood-stained fluid. The fetus was a male, 2.6 kilos, with no vital signs. The examination of the umbilical cord showed an excessively long one, with over 1.5 meters, a double pericervical coil, and a partial rupture at 30 cm from the placental insertion. The fragment was sent for pathological examination. The rest of the operation was in normal parameters.The post-cesarean evolution was normal, and the patientwas discharged after 5 days.

The pathological examination described extensive thrombosis in the umbilical cord fragment, with all three vessels ruptured.

DISCUSSION

Several pathologic elements may affect the fetal status, either pre- or intrapartum., producing fetal distress and even fetal intrauterine demise. Among these, the umbilical cord is not the most frequent, and its' pathology is often difficult to demonstrate.

The umbilical cord is formed by two arteries and one vein, surrounded by a myxoid connective tissue, called Wharton's jelly. The outer wall is represented by the amniotic membrane (2). The macroscopic appearance of the cord is very specific : its' length is normally between 30 and 100 cm, and it has numerous coils (20-25 coils) (3).

The cord abnormalities are numerous :

- modified vascular structure, e.g. single umbilical artery (4), hemangioma (5), (6), vascular thrombosis (7,8)
- absence of the Wharton's jelly (9)
- embryonic remnant tissues in the umbilical cord, e.g. cysts (10) and omphalomesenteric remnants (11).

The anatomical abnormalities of the cord are represented by :

- abnormal length, with very short cord - under 30 cm (12) or very long cord, over 100 cm (3).
- cord stricture with under 1 cm section diameter (13), that can be localised or extensive
- enlarged cord, with over 2 cm diameter in section (14).

The spontaneous rupture of the cord is a rare event. The incomplete rupture, involving only vessels, was reported in only 113 cases in a retrospective analysis of Clausen (1), and since 1990 our search in literature produced only 4 more cases. This rupture is more frequent for the vein (in 2/3 of cases) than for the arteries or all the vessels (1/3 of cases), according to Clausen, the first type having less severe consequences. The predisposing factors are : varices, aneurysms, vascular endothelial infection, and vascular thrombosis (15).

The complete rupture is even less frequent in the literature. The risk factors cited are : very short cords (16), oligoamnios (17), velamentous insertion (18), true umbilical knots (19), gestational diabetes (20), forceps delivery (21), and inflammatory changes leading to necrosis and maceration (22).

The cord rupture will occur more frequent during labour (especially in the second period, with less severe fetal consequences). The antenatal cord rupture, producing fetal distress and intraamniotic hemorrhage, was often associated with vascular thrombosis, as mentioned in his review by Benirschke (23). It is associated with : very long cord, oligoamnios, and a high number of pericervical umbilical loops.

From this review of the literature, we conclude that the case presented here has several elements that could explain the pathogeny for the cord incomplete rupture, in a 33 week fetus : very long cord (estimated at 140 cm), pericervical loops, oligoamnios and extensive vascular thrombosis. We consider that the risk of recurrence of this condition in this patient is low, as no maternal pathological condition was associated. Nevertheless, this case emphasises the importance of evaluating several risk factors for the cord pathology, using both clinical and paraclinical exams, and especially cardiotocography (CTG) and ultrasound scan with colour Doppler.

REFERENCES

1. Clausen I. Umbilical cord anomalies and antenatal fetal deaths. *Obstet Gynecol Survey* 1989 ; 44 : 841-845.
2. Jouan H, Beurton D, de Queiroz F, Deugnier Y. La pathologie du cordon ombilical. *Sem Hop Paris* 1983 ; 59 : 3003.
3. Walker CW, Pye BG. The length of human umbilical cord : a statistical report. *BMJ* 1960 ; 1 : 546.
4. Bryan EM, Kohler HG. The missing umbilical artery. *Arch Dis Child* 1974 ; 49 : 844.
5. Heifetz SA, Rueda-Pedraza ME. Hemangiomas of the umbilical cord. *Pediatr Pathol* 1983 ; 1 : 385.
6. Mishriki YY, Vanyshelbaum Y, Epstein H, Blanc W. Hemangioma of the umbilical cord. *Pediatr Pathol* 1987 ; 7 : 43.
7. Dieminger H, Friebel L. Die thrombose der vena umbilicalis. *Zentralbl Gynaekol* 1986 ; 108 : 765.
8. Hoag RW. Fetomaternal hemorrhage associated with umbilical vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 154 : 1271.
9. Labarrerre C, Sebastiani M, Siminovich M. Absence of Wharton's jelly around the umbilical arteries : an unusual cause of perinatal mortality. *Placenta* 1985 ; 6 : 555.
10. Sachs L, Fourcroy JL, Wenzel DJ et al. Prenatal detection of umbilical cord allantoic cyst. *Radiol* 1982 ; 145 : 445.
11. Blanc WA, Allan GW. Intrafunicular ulceration of persistent omphalomesenteric duct with intraamniotic henorrhage and fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1961 ; 82 : 1392.
12. Marvin F, Miller MD, Higginbottom M, Smith DW. Short umbilical cord : its origin and relevance. *Pediatr* 1981 ; 67 : 618.
13. Sun Y, Arbuckle S, Hocking G. Umbilical cord stricture and intrauterine fetal death. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995 ; 15 (5) : 723.
14. Coulter JB, Scott JM, Jordan MM. Edema of the cord and respiratory distress in the newborn. *Brit J Obstet Gynaec* 1975 ; 82 : 453.
15. Clare NM, Hayashi R, Khodr G. Intrauterine death from umbilical cord hematoma. *Arch Pathol Lab Med* 1979 ; 103 : 46.
16. Rosen RH. The short umbilical cord. *Am J Obstet Gynec* 1955 ; 66 : 1253.
17. Summerville JW, Powar JS, Ueland K. Umbilical cord hematoma resulting in intrauterine fetal demise. A case report. *J Reprod Med* 1987 ; 32 : 213.
18. Vestermark V. Spontaneous intrauterine total rupture of a velamentous umbilical cord. A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990 ; 35 : 279.
19. Eizenberg D. Antenatal true umbilical cord knot leading to fetal demise. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998 ; 38 : 100.
20. Singh V, Khanum S, Singh M. Umbilical cord lesions in early intrauterine fetal demise. *Arch Pathol Lab Med* 2003 ; 127 : 850.
21. Itskovitz J, Friedman M, Peretz BA, Brandes JM. Intrauterine rupture of the umbilical cord during delivery. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 1980 ; 10 : 35.
22. Lurie S, Fenakel K, Gorbacz S. Antenatal maceration of umbilical cord. A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990 ; 35 : 271.
23. Benirschke K. Obstetrically important lesions of the umbilical cord. *J Reprod Med* 1994 ; 39 : 262.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

CHIRURGIE TEHNICI ŞI METODE

CIMENTUL ACRILIC - ADJUVANT AL FIXĂRII CU ŞURUB DE COMPRESIUNE ÎN FRACTURILE TROHANTERIENE

O. Alexa, T. Cozma
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Ortopedie-Traumatologie

COMPRESSION HIP SCREW FIXATION WITH BONE CEMENT IN TROCHANTERIC FRACTURES (Abstract) : Internal fixation with compression hip screw (DHS) of trochanteric fractures in osteoporotic patients may be followed by failure of fixation. The most common failure is represented by the „cut-out" of the screw. This complication may occur in 4-10% of unstable trochanteric fractures. In order to avoid such a problem we chose a technical solution that offers a good fixation of the screw in the femoral head. The technique, described by Bartucci, was used in a 78 years old female with unstable trochanteric fracture and severe osteoporosis. The postoperative result was very good and no mechanical complications were noted. We consider that the technique of augmentation of fixation using acrylic bone cement may be a solution in such cases. **Key words**: TROCHANTERIC FRACTURES, BONE CEMENT, DHS

Fixarea fracturilor trohanteriene la pacienţii cu un grad avansat de osteoporoză reprezintă o problemă datorită posibilităţii penetrării capului femural de către implant. Această complicaţie (fig. 1.) este favorizată de instabilitatea fracturii şi pentru evitarea ei au fost propuse mai multe soluţii. Una dintre acestea este reprezentată de utilizarea cimentului acrilic pentru a mări suprafaţa de sprijin a implantului (fig. 2) şi această tehnică a fost utilizată în cazul unei paciente în vârstă de 78 de ani ce prezenta o fractură trohanteriană instabilă pe fondul unei osteoporoze apreciată grad 2 după Singh (fig. 3). Pentru rezolvarea acestui caz s-a folosit tehnica fixării cu şurub de compresiune şi ciment descrisă de Bartucci (1).

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Pacienta a fost plasată pe masa ortopedică şi fractura a fost redusă. S-a evitat fixarea în valgus sau în distracţie deoarece aceasta generează un spaţiu între fragmente prin care cimentul ar putea extravaza. Pentru a evita această situaţie, după reducere am slăbit tracţiunea astfel încât să existe un contact maxim între fragmente. S-a practicat un abord extern al şoldului cu secţiunea în forma literei „L" a vastului extern. Au fost urmate principalele etape necesare pentru inserţia unui şurub de compresiune cu o serie de particularităţi specifice. Inserţia broşei ghid s-a făcut cu atenţie deosebită, în aşa fel încât vârful să nu perforeze articular deoarece, prin orificiul astfel creat, cimentul poate difuza intraarticular. Pentru siguranţă, este bine ca vârful broşei să se oprească la 2-3 mm de osul subcondral şi să se facă corecţia necesară atunci când se va măsura lungimea şurubului de compresiune. Broşa ghid a fost plasată în jumătatea inferioară a capului (pe imaginea de faţă) şi în centrul capului (pe imaginea de profil). Cu un burghiu canulat din instrumentarul de inserţie a DHS s-a realizat un tunel de-a lungul broşei ghid, de la corticala externă

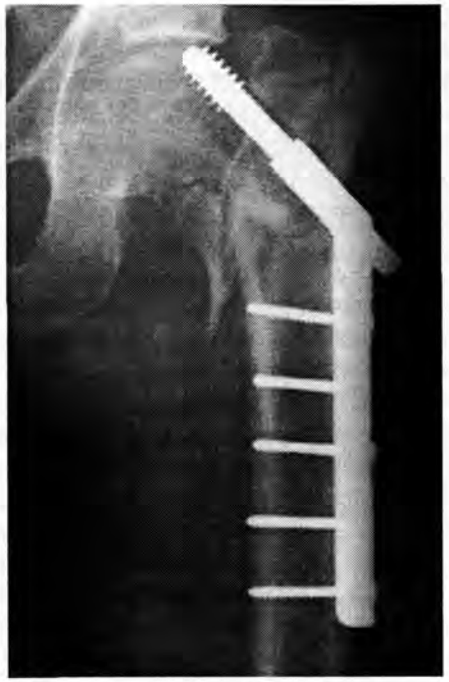


Fig. 1. Pierderea fixării prin penetrare superioară

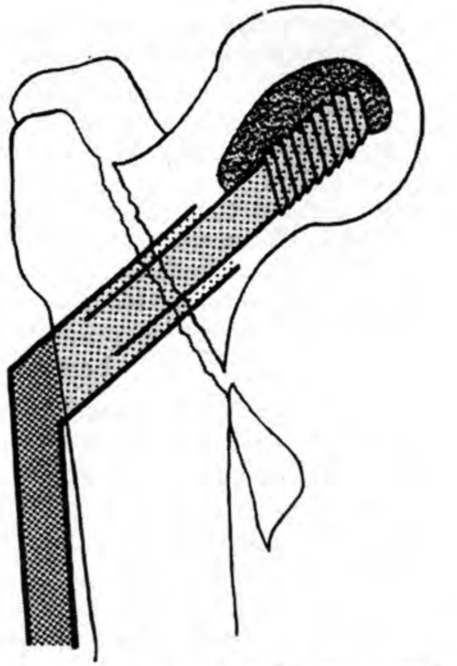


Fig. 2. Tehnica fixării cu şurub de compresie şi ciment

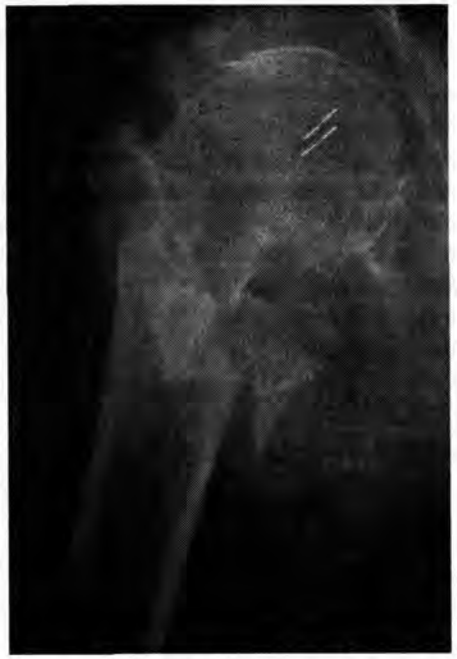


Fig. 3. Fractură trohanteriană instabilă pe os osteoporotic

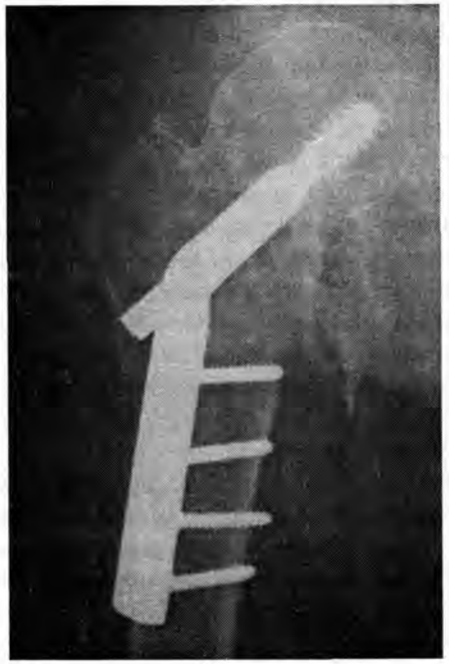


Fig. 4. Fixare cu DHS şi ciment acrilic

TABEL I
Incidenţa complicaţiilor mecanice după fixarea fracturilor trohanteriene

AUTOR	Complicaţii mecanice (%)
Nuber (2), 2003	10
Lunsjo(3), 2000	3
Stappaerts(4), 1995	14
Radford(5), 1993	4
Barios(6), 1993	10
Leung(7), 1992	4
Nungu(8) 1991	16
Clark(9) 1990	13

până la 0,5 mm de osul subcondral. Cu o chiuretă s-a lărgit tunelul, în special în partea superioară a capului femural. Am introdus de probă şurubul de compresiune şi am montat placa pentru a fi siguri că nu vom întâmpina dificultăţi tehnice, apoi implantul a fost scos, împreună cu broşa ghid. Am preparat cimentul într-un *cement-gun*, prevăzut cu un tub lung de plastic, similar celor folosite la cimentarea componentei femurale în artroplastii. S-a introdus cimentul retrograd, dinspre cel mai profund punct al capului până la 2-3 cm de focarul de fractură. Umplerea cu ciment poate fi urmărită pe ecranul Roentgen-TV. Cimentul trebuie să fie relativ vâscos deoarece, dacă este prea fluid, acesta se va scurge retrograd până în focarul de fractură şi va interfera cu formarea calusului. În timpul injectării cimentului chirurgul trebuie să plaseze un deget posterior la nivelul marelui trohanter pentru a evita extravazarea cimentului în focarul de fractură. Imediat se introduce şurubul, se montează placa, se relaxează tracţiunea şi placa se fixează la diafiză cu un cleşte Verbrugge. După întărirea cimentului placa este înşurubată la diafiză (fig. 4).

Dacă tehnica nu este executată corect există posibilitatea ca cimentul să împiedice alunecarea şurubului şi astfel şurubul de compresiune se transformă într-un implant rigid. De asemenea, trebuie evitată ajungerea cimentului în focarul de fractură pentru a reduce riscul pseudartrozei. Dacă sunt respectate aceste reguli tehnice, metoda ranforsării capului cu ciment acrilic este foarte utilă la pacienţii cu un grad avansat de osteoporoză.

DISCUŢII

Penetrarea şurubului în partea superioară a capului femural este cea mai frecventă complicaţie mecanică ce conduce la pierderea fixării. Extremitatea superioară femurală varizează fără a antrena şurubul de compresiune care penetrează articular. Rata acestei complicaţii este de 3-10% (tab. I). Două sunt motivele apariţiei acestei complicaţii: inserţia incorectă, excentrică a DHS şi/sau osteoporoza marcată. Tehnica prezentată este utilă în cazurile de osteoporoză şi permite un sprijin mai ferm al fragmentului proximal pe implant. Metoda prezentată este cu atât mai utilă în cazul fracturilor instabile deoarece în aceste situaţii tendinţa la varizare este crescută. Odată apărută această complicaţie se manifestă prin dureri la mers, scurtare şi rotaţie externă a membrului. Metoda prezentată poate fi folosită şi ca o soluţie pentru reluarea osteosintezelor eşuate. În aceste cazuri soluţia terapeutică depinde de momentul surprinderii complicaţiei. În primele săptămâni după operaţie se recomandă reluarea fixării interne şi poziţionarea şurubului de compresiune într-o zonă intactă a capului femural. O soluţie alternativă poate fi lama placă condiliană deoarece oferă o zonă mai largă de sprijin.

Considerăm că tehnica utilizării cimentului acrilic ca adjuvant al fixării cu şurub de compresie în fracturile trohanteriene poate fi utilizată cu rezultate bune în toate cazurile de fracturi instabile la pacienţi osteoporotici.

BIBLIOGRAFIE

1. Bartucci EJ, Gonzalez MH, Cooperman DR, Freedberg HI, Barmada R, Laros GS. The effect of adjunctive methylmethacrylate on failures of fixation and function in patients with intertrochanteric fractures and osteoporosis. *J Bone Joint Surg* 1985 ; 67A (7) : 1094.
2. Nuber S, Schonweiss T, Ruter A. Stabilisation of unstable trochanteric femoral fractures. Dynamic hip screw (DHS) with trochanteric stabilisation plate vs. proximal femur nail (PFN). *Unfallchirurg* 2003 ; 106 (1) : 39.
3. Lunsjo K, Ceder L, Thorngren KG et al. Extramedullary fixation of 569 unstable intertrochanteric fractures : a randomized multicenter trial of the Medoff sliding plate versus three other screw-plate systems. *Acta Orthop Scand* 2001 ; 72 (2) : 133.
4. Stappaerts KH, Deldycke J, Broos PL, Staes FF, Rommens PM, Claes P. Treatment of unstable peritrochanteric fractures in elderly patients with a compression hip screw or with the Vandeputte (VDP) endoprosthesis : a prospective randomized study. *J Orthop Trauma* 1995 ; 9 : 292.
5. Radford PJ, Needoff M, Webb JK. A prospective randomised comparison of the dynamic hip screw and the gamma locking nail. *J Bone Joint Surg* 1993 ; 75B (5) : 789.
6. Barrios C, Broström LA, Stark A, Walheim G. Healing complications after internal fixation of trochanteric hip fractures : the prognostic value of osteoporoses. *J Orthop Trauma* 1993 ; 7 : 438.
7. Leung KS, So WS, Shen WY, Hui PW. Gamma nails and dynamic hip screws for peritrochanteric fractures. A randomised prospective study in elderly patients. *J Bone Joint Surg* 1992 ; 74B (1) : 345.
8. Nungu S, Olerud C, Rehnberg L. Treatment of intertrochanteric fractures : Comparison of Ender nails and sliding screw-plates. *J Orthop Trauma* 1991 ; 5 : 452.
9. Clark DW, Ribbans WJ. Treatment of unstable intertrochanteric fractures of the femur : a prospective trial comparing anatomical reduction and valgus osteotomy. *Injury* 1990 ; 21 : 84.

NOUTĂŢI

IMPLICAŢIA IgE SERICE ÎN SINDROMUL NEFROTIC LA COPIL

Niveluri serice crescute de IgE au fost raportate în nefropatii glomerulare. Un grup de medici din Taiwan au studiat relaţia între nivelul seric total şi specific al IgE, factorii săi de modulare (interleukina-4 (IL-4) şi sCD23) şi prognosticul sindromului nefrotic la copil după tratamentul steroidic. Autorii raportează niveluri serice semnificativ mai crescute de IgE comparativ cu copii de vârstă omoloagă, cu status alergic sau faţă de grupul de control cu subiecţi sănătoşi. S-a remarcat că grupul copiilor cu sindrom nefrotic corticorezistent (SRNS) a avut niveluri serice de IgE mai mari decât grupul copiilor cu sindrom nefrotic corticosensibil (SSNS), atât înainte cât şi după tratament. Astfel, nivelurile crescute de IgE par a fi asociate cu un pronostic nefavorabil. Deşi la o jumătate din copii cu sindrom nefrotic s-au detectat IgE specifice la alergenii comuni (praf, acarieni, lapte), prezenţa IgE specifice nu a corelat cu prognosticul nefavorabil. Nivelurile de IL-4 nu au avut valori diferite între lotul de control subiecţi normali şi pacienţii ci SRNS şi SSNS. Totuşi, nivelurile serice ale sCD23 de la pacienţii cu sindrom nefrotic au fost semnificativ mai mari decât la lotul de control, atât înainte cât şi după tratament steroidic. Nivelul seric de sCD23 dar nu şi cel de IL-4 a corelat cu nivelul seric de IgE totale. Aceste rezultate sugerează că producerea de IgE corelează cu activitatea bolii şi cu prognosticul acesteia, deşi prezenţa IgE totale sau specifice poate să nu aibă legătură cu patogenia sindromului nefrotic (Tain Y-L, Chen T-Y ,Yang KD. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2003; 12: 1211-1215).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

CHIRURGIE TEHNICI ŞI METODE

MODIFICARE ORIGINALĂ A TEHNICII DEWAR-BARRINGTON UTILIZATĂ ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL LUXAŢIILOR ACROMIO-CLAVICULARE

T. Cozma, O. Alexa, N. Georgescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Ortopedie-Traumatologie

DEWAR-BARRINGTON TECHNIQUE ORIGINAL ADAPTATION USED IN ACROMIO-CLAVICULAR DISLOCATIONS TREATMENT (Abstract): The authors are presenting a method of treatment of acromioclavicular dislocations using the Dewar-Barrington technique modified in an original manner. The originality of the technique consists in the supplementary fixation of the tip of the coracoid process using a "figure-of-eight" loop of wire, placed around the head and the proeminent tip of the screw. The advantages due to this modification of the technique are: avoiding of technical difficulties, the absence of complications which could appear after the original Dewar-Barrington procedure, the shorter immobilization period and the earlier beginning of full range of motion of the shoulder. **Key words**: ACROMIOCLAVICULAR DISLOCATIONS, DEWAR-BARRINGTON TECHNIQUE, ORIGINAL ADAPTATION

Leziunile articulaţiei acromio-claviculare ocupă un loc important în patologia traumatică a umărului. Cunoscute încă din antichitate, disjuncţiile şi luxaţiile acromio-claviculare au constituit de-a lungul timpului un subiect de un interes aparte în cadrul traumatologiei - în special în ceea ce priveşte tratamentul.

Faptul că leziunea apare mai ales la sportivi şi la persoane tinere ce prestează o muncă fizică importantă, necesitând o reluare cît mai grabnică a activităţii la parametrii iniţiali, a stimulat permanent medicii traumatologi în căutarea unor metode de tratament cât mai eficiente. Ca urmare, au fost descrise numeroase tehnici chirurgicale pentru repararea acestor leziuni, precum şi un număr mare de modificări aduse tehnicilor originale (1,2,3,4,5).

Multitudinea şi varietatea tehnicilor chirurgicale descrise şi utilizate în prezent - fiecare având atât susţinători cât şi critici, fără ca vreuna să fie unanim apreciată şi recomandată - sugerează că tratamentul chirurgical ideal al luxaţiilor acromio-claviculare (leziuni de tip III, IV, V şi VI - clasificarea Rockwood) nu a fost încă găsit. De asemeni, faptul că există divergenţe şi în ceea ce priveşte indicaţia de tratament - în special al leziunilor de tip III (6,7,8,9,10,11,12,13) - confirmă ideea că tratamentul acestor leziuni nu este încă bine standardizat. Putem concluziona că luxaţiile acromio-claviculare reprezintă un capitol al traumatologiei osteo-articulare ce preocupă în continuare chirurgul ortoped, stimulându-i dorinţa de perfecţionare şi spiritul novator în căutarea metodei de tratament ideale. Răspunzând acestor provocări, autorii au propus şi au pus în practică o modificare a tehnicii Dewar-Barrington - menită să evite unele dificultăţi intraoperatorii şi să îmbunătăţească rezultatele funcţionale.

DESCRIEREA METODEI

Tehnica originală descrisă de Dewar şi Barrington (intervenţie ce face parte din grupul metodelor chirurgicale ce urmăresc realizarea unui transfer muscular dinamic ce reduce stabil luxaţia - 14,15,16,17,18) constă în transplantarea vârfului apofizei coracoidei şi a unei porţiuni din micul pectoral pe faţa inferioară a claviculei, unde se fixează cu un şurub. Acest transfer realizează o forţă dinamică ce acţionează asupra porţiunii distale a claviculei, coborând-o şi reducând stabil luxaţia. Atunci când situaţia locală o necesită, se poate asocia şi o rezecţie a extremităţii externe a claviculei. Postoperator, se recomandă imobilizarea membrului superior cu un bandaj toraco-brahial timp de 4 săptămâni, după care se reiau mişcările active ale umărului (19,20).

Intervenţia chirurgicală se efectuează sub anestezie generală, bolnavul fiind plasat în decubit dorsal, cu o pernă de nisip sub regiunea scapulară şi cu umărul situat înafara mesei. După dezinserţia deltoidului de pe marginea inferioară a claviculei, se deschide articulaţia acromio-claviculară, procedându-se la explorarea ei şi la inventarierea leziunilor ligamentare. În majoritatea cazurilor am practicat rezecţia extremităţii distale a claviculei, pentru a preveni apariţia leziunilor artrozice în articulaţia acromio-claviculară. După identificarea coracoidei, s-a forat în lungul apofizei un tunel, corespunzător diametrului şurubului (fig. 1a). Apoi, s-a disecat micul pectoral în lungul fibrelor sale, la unirea a două treimi interne din inserţia sa pe coracoidă şi o treime externă; la nivelul aceste joncţiuni s-a secţionat vârful coracoidei cu un osteotom. Pe faţa inferioară a claviculei (în dreptul inserţiei ligamentelor coraco-claviculare sau ceva mai intern) sau pe margine anterioară a acesteia, s-a decorticat o zonă în care s-a aplicat „pastila" osoasă coracoidiană. Fixarea la claviculă s-a făcut cu un şurub de os cortical sau un şurub maleolar - care să realizeze compresiunea interfragmentară (fig. 1b).

Modificarea originală adusă tehnicii constă în faptul că vârful şurubului depăşeşte a doua corticală a claviculei cu una-două spire iar în jurul capului (prin grosimea inserţiilor musculare) şi a vârfului (proeminent) al şurubului se trece - pe deasupra claviculei - o buclă de sârmă având

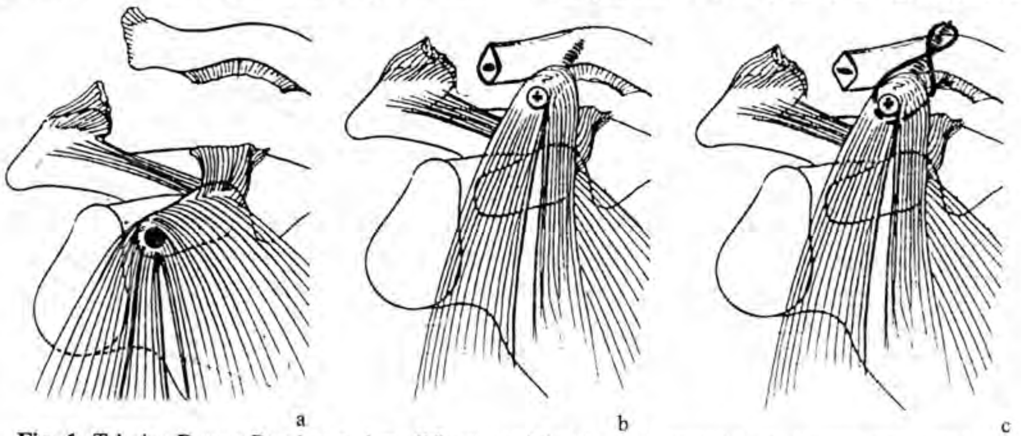


Fig. 1. Tehnica Dewar-Barrinton şi modificarea originală adusă acesteia : a. forarea unui tunel în lungul apofizei coracoide ; b. reducerea luxaţiei acromio-claviculare, rezecţia extremităţii a claviculei şi fixarea vârfului coracoidei cu şurub ; c. fixarea suplimentară a a „pastilei" osoase coracoidiene cu o buclă de sârmă avânf forma cifrei „8", trecută în jurul capului şurubului (prin inserţiile musculare) şi a vârfului preominent al acestuia

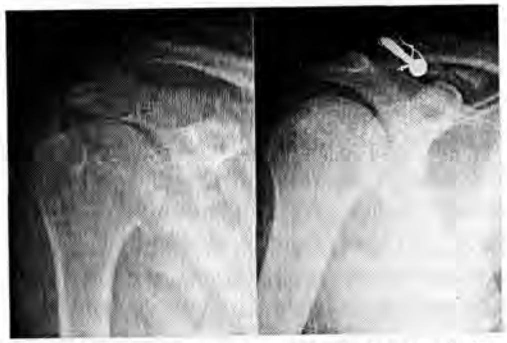


Fig. 2. Luxaţie acromio-claviculară dreaptă tip III : radiografie iniţială (a) şi la controlul efectuat la 2 ani postoperator (b)

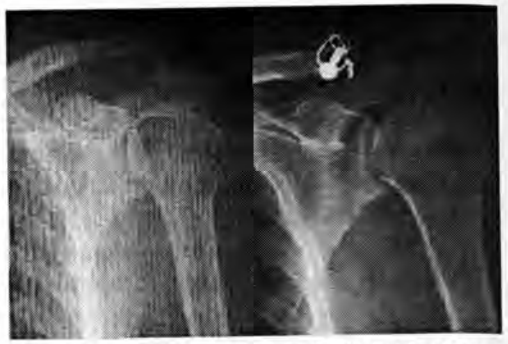


Fig. 3. Luxaţie acromio-claviculară stângă tip V : radiografie iniţială (a) şi la controlul efectuat la 1 an postoperator (b)

forma cifrei „8”. După completa înşurubare, se tensionează capetele firului metalic cu un cleşte (fig. 1c), obţinându-se un montaj ce asigură o fixare fermă a vârfului coracoidei, chiar şi atunci când materialul osos avut la dispoziţie nu este de bună calitate (osteoporoză, „pastilă” prea mică, friabilă sau fragmentată).

Postoperator, membrul superior a fost imobilizat cu un bandaj toraco-brahial pentru numai 2 saptămâni, perioadă după care pacientul a reluat mişcările active ale umărului ; efortul fizic şi reluarea activităţii sportive complete au fost avizate după 8 săptămâni de la intervenţia chirurgicală.

DISCUŢII

Modificarea adusă tehnicii Dewar-Barrington a fost imaginată şi utilizată iniţial pentru rezolvarea unor incidente intraoperatorii : fragmentarea vârfului coracoidei în timpul recoltării sau fixării acesteia prin înşurubare, prelevarea unei „pastile” osoase prea mici, fixarea precară a vârfului coracoidei datorită calităţii inferioare a materialului osos (friabil din cauza osteoporozei).

Urmărind evoluţia cazurilor s-a constatat faptul că, prin utilizarea modificării descrise, se evită apariţia principalelor complicaţii ale procedeului Dewar-Barrington citate în literatură : pseudartroza între vârful coracoidei şi claviculă, deteriorarea montajului prin „smulgerea” sau ruperea şurubului. Fixarea fermă a „pastilei” osoase coracoidiene a permis şi scurtarea semnificativă a duratei imobilizării postoperatorii şi a avizării precoce a reluării mişcărilor active ale umărului. Din toate aceste considerente, autorii au generalizat aplicarea acestui artificiu tehnic original, el fiind folosit - în ultimii ani - la majoritatea pacienţilor prezentând luxaţii acromio-claviculare (fig. 2). În lumina rezultatelor obţinute (foarte bune şi bune în toate cazurile), autorii se declară pe deplin satisfăcuţi de tehnica Dewar-Barrington modificată în maniera descrisă (fig. 3).

Acest artificiu tehnic original permite depăşirea posibilelor incidente sau dificultăţi intraoperatorii, evită principalele complicaţii atribuite procedeului Dewar-Barrington (pseudartroza şi deteriorarea montajului) şi scurtează durata imobilizării postoperatorii, favorizând astfel reluarea precoce a mişcărilor active ale umărului.

Având în vedere toate aceste avantaje, tehnica descrisă reprezintă o opţiune valoroasă în tratamentul (atât de controversat) al luxaţiilor acromio-claviculare, oferind perspectiva unei recuperări funcţionale precoce şi integrală, ceea ce garantează o reintegrare socio-profesională rapidă şi completă.

BIBLIOGRAFIE

1. Bosworth BM. Acromioclavicular Separation : New Method of Repair. *Surg Obstet* 1941 ; 73 : 866-871.
2. Gurd FB. The treatment of Complete Dislocation of the Outer End of The Clavicle : A Hither to Undescribe Operation. *Ann Surg* 1941 ; 113 : 1094-1098.
3. Mumford EB. Acromioclavicular Dislocation. *J Bone Joint Surg* 1941 ; 23 : 799-802.
4. Neviaser JS. Injuries of the Clavicle and Acromioclavicular Joint. *Orthop Clin N Am* 1987 ; 18 : 433-438.
5. Weaver JK, Dunn HK. Treatment of Acromioclavicular Injuries, Especially Complete Acromioclavicular Separation. *J Bone Joint Surg* 1972 ; 54 A : 1187-1197.
6. Bakalim G, Wilppula E. Surgical or Conservative Treatment of Total Dislocation of the Acromioclavicular Joint. *Acta Chir Scand* 1975 ; 141 : 43-47.
7. Gorun N. *Traumatismele articulare ale regiunii claviculare.* Craiova : Ed."Curtea veche", 1996, 68-150.
8. Indrekvam K, Storkson R, Langeland N, Hordvick M. Acromioclavicular Joint Dislocation : Surgical or Conservative Treatment? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1986 ; 105 : 1303-1305.
9. Larsen E, Bjerg-Nielsen A, Christensen P. Conservative or Surgical Treatment of Acromioclavicular Dislocation : A Prospective, Controlled, Randomized Study. *J Bone Joint Surg* 1986 ; 68 A : 552-555.
10. Rockwood CA, Williams GR, Young DC. Injuries of the Acromioclavicular Joint. In : Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW editors. *Rockwood and Green's Fractures in Adults.* 3rd edition. Philadelphia : J.B. Lippincott Comp, 1992, 1181-1239.
11. Sage FP, Salvatore JE. Injuries of Acromioclavicular Joint : Study of Results in 96 Patients. *South Med J* 1963 ; 56 : 486-495.
12. Taft TN, Wilson FC, Oglesby JW. Dislocation of the Acromioclavicular Joint : An End-Results Study. *J Bone Joint Surg* 1987 ; 69 A : 1045-1051.
13. Urist MR. The Treatment of the Acromioclavicular Joint : A Survey of the Past decade. *Am J Surg* 1959 ; 98 : 423-431.
14. Bailey RW. A Dynamic Repair for Complete Acromioclavicular Joint Dislocation. *J Bone Joint Surg* 1965 ; 47 A : 858.
15. Berson BL, Gillbert MS, Green S. Acromioclavicular Dislocations : Treatment by Transfer of the Conjoined Tendon and Distal End of the Coracoid Process to the Clavicle. *Clin Orthop* 1978 ; 135 : 157.
16. Brunelli G, Brunelli F. The Treatment of Acromioclavicular Dislocation by Transfer of the Short Head of Biceps. *Int Orthop* 1988 ; 12 : 105-108.
17. Ferris BD, Bhamra M, Paton DF. Coracoid Process Transfer of Acromioclavicular Dislocations : A Report of 20 cases. *Clin Orthop* 1989 ; 242 : 184-187.
18. Glorian B, Deplace J. Dislocations of the Acromioclavicular Joint Treated by Transplant of the Coracoid Process. *Rev Chir Orhop* 1973 ; 29 : 667-679.
19. Crenshaw AH. *Campbell's Operative Orthopaedics.* 8th edition. St.Louis, London, Toronto : Mobsy Year Book Inc, 1992, 1358-1364, 1377-1380.
20. Dewar FP, Barrington TW. The Treatment of Chronic Acromio-Clavicular Dislocation. *J Bone Joint Surg* 1965 ; 47 B : 32-35.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

PROGRESE ÎN FARMACOLOGIA ŞI FARMACOTERAPIA CU ANESTEZICE LOCALE

Irina Grădinaru[1], M. Nechifor[2], Monica Tatarciuc[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Departamentul de Reabilitare Orală Complexă
2 Catedra de Farmacologie şi Farmacologie Clinică

ACHIVEMENTS IN PHARMACOLOGY AND PHARMACOTHERAPY WITH LOCAL ANAESTHETICS (Abstract): The local anaesthetic domain, very often implicated in the dental practice, it's in to a continuouslly progress from two points of view: the development of the products proposal and the improvement of the pharmacokinetic parameters. In our study we presented: new classifications of local anaesthetics, their characteristics and structure, the pharmacokinetic and pharmacodinamic parameters of local anaesthetics used in dental practice. An interesting remark of last years is represented by the fact that the local anaesthetics could also have an antibacterial effect wich is often helpful in the dental practice.

Key words: LOCAL ANAESTHETIC, PHARMACOTHERAPY, PHARMACOKINETIC, PHARMACODYNAMIC

Anestezicele locale sunt substanţe frecvent utilizate în practica medicală stomatologică în vederea realizării condiţiilor operatorii necesare, dar şi pentru îndepărtarea durerii cu care pacientul se prezintă la medic.

Administrate fie în aplicaţii topice (la nivelul mucoasei) fie prin infiltraţie, anestezicele locale determină pierderea reversibilă a sensibilităţii dureroase într-o zonă delimitată prin introducerea acestora, în concentraţie adecvată, în imediata vecinătate a formaţiunilor nervoase. Ele blochează formarea sau/şi transmiterea stimulilor nociceptivi din periferie către sistemul nervos central.

Anestezicele locale se utilizează în practica terapeutică de circa 120 ani (prima aplicare a cocainei în medicina europeană, în 1885), dar domeniul acestora este într-un continuu progres.

Principalele direcţii în care s-a produs acest progres sunt:

- lărgirea considerabilă a gamei de compuşi cu acţiune anestezică locală;
- stabilirea unor corelaţii amănunţite structură-activitate farmacodinamică;
- cunoaşterea în detaliu a mecanismelor de acţiune;
- ameliorarea farmacocineticii şi cunoaşterea mai bună a factorilor care o pot influenţa;
- evidenţierea a tot mai multor interacţiuni între anestezicele locale şi alte medicamente.

Unul dintre progresele esenţiale în domeniul anestezicelor locale este înţelegerea mai aprofundată a mecanismului lor de acţiune.

Anestezicele locale împiedică depolarizarea membranară prin blocarea trecerii ionului de Na^+ prin canalele membranare pentru acest cation. După ce s-a observat că acţiunea anestezicelor locale se produce numai dacă sunt aplicate la capătul intern (dinspre citoplasmă) a canalului, s-a

constatat că există situsuri specifice de legare pentru anestezicele locale, situsuri localizate pe proteina care formează canalul pentru sodiu (1). Canalele de sodiu blocate de concentraţii terapeutice de anestezice locale sunt canale voltaj-dependente care au o structură hetero-dimerică cuprinzând subunităţi α (260.000 daltoni), $ß_1$ (36.000 daltoni) şi $ß_2$ (33.000 daltoni). Proteinele care formează aceste subunităţi sunt glicozilate. Fiecare subunitate conţine mai multe domenii. Astfel, subunitatea α conţine patru domenii notate cu cifre romane de la I la IV. Fiecare domeniu are şase segmente transmembranare cu o conformaţie în α helix, notate S_1....S_6. În regiunea segmentelor transmembranare S_5-S_6 se găseşte canalul (porul) membranar pentru sodiu. Două segmente scurte (short segment SS_1 şi SS_2) asociate cu segmentele S_5 şi S_6 sunt şi ele foarte importante pentru trecerea ionului de sodiu prin canal (2). Selectivitatea canalului pentru sodiu şi conductivitatea acestuia sunt în mare măsură determinate de reziduurile de aminoacizi de la nivelele SS_1 şi SS_2. Aminoacizii de care se leagă anestezicul local sunt localizaţi la nivelul S_6 de pe domeniul IV (3). Astfel se poate spune că situsul pentru legarea anestezicelor locale se află în partea intracelulară a canalului de sodiu la nivelul S_6 din domeniul IV.

La concentraţii mai mari decât cele care se ating în practica terapeutică anestezicele locale blochează şi canalul de potasiu. În terapie, dozele administrate nu permit atingerea unor nivele de blocare a canalelor de K^+ astfel că acţiunea la acest nivel nu are influenţe asupra potenţialelor de repaus membranar.

La ora actuală, gama produşilor anestezici locali s-a diversificat foarte mult. Pornind de la procaină, mult utilizată în trecut, s-a ajuns la lidocaină, anestezicul cel mai utilizat şi la ora actuală. Locul lidocainei tinde însă să fie ocupat de alte anestezice locale, scopul cercetărilor fiind acela de a descoperi noi substanţe cu un profil farmacologic mult îmbunătăţit.

În prezent, clasificarea compuşilor anestezici se realizează după mai multe criterii:

- după modalitatea de obţinere, anestezicele locale pot fi:
  - naturale;
  - de sinteză.
- după structura chimică, anestezicele locale de sinteză se împart în două categorii:
  - anestezice locale cu structură amidică;
  - anestezice locale cu structură esterică.
- după potenţă şi după durata de acţiune, anestezicele locale de sinteză se pot clasifica în:
  - anestezice locale cu potenţă mare şi durată de acţiune lungă;
  - anestezice locale cu potenţă şi durată de acţiune medie;
  - anestezice locale cu potenţă mică şi durată de acţiune scurtă.
- după modalitatea de administrare, anestezicele locale pot fi:
  - anestezice locale injectabile;
  - anestezice locale pentru aplicaţii topice.

Structura compuşilor anestezici locali cuprinde:

- grupare hidrofobă arilică;
- grupare polară ce poate fi esterică sau amidică;
- punte polimetilenică care realizează legătura cu gruparea hidrofilă;
- o grupare hidrofilă dialkilaminică (4).

Gruparea hidrofobă, reprezentată de un rest aromatic, este responsabilă de gradul de lipofilie şi de posibilitatea de a se lega de proteinele plasmatice, respectiv de potenţa şi durata efectului anestezic. Cu cât gradul de lipofilie este mai mare, cu atât potenţa compusului respectiv va fi mai mare, iar cu cât capacitatea de legare de proteinele membranare este mai mare, cu atât durata efectului anestezic va fi mai lungă. Din aceste considerente, anestezicele locale au fost împărţite în:

- *anestezice cu potenţă mare şi durată de acţiune lungă* care cuprind compuşi foarte liposolubili, ce pătrund cu uşurinţă prin membrana nervoasă fiind activi în concentraţii reduse şi care, totodată, au capacitatea de a se lega puternic de proteinele membranare, ca de exemplu : Bupivacaina, Etidocaina, Cincocaina, Ropivacaina, Tetracaina ;
- *anestezice cu potenţă şi durată de acţiune medie* ce prezintă un grad mai redus de liposolubilitate şi de legare de proteinele plasmatice, din acest grup făcând parte : Lidocaina, Prilocaina,Mepivacaina ;
- *anestezice cu potenţă mică şi durată de acţiune scurtă* care cuprind compuşi de tip esteric, mai puţin solubili în grăsimi şi care se leagă limitat de proteinele membranare cum ar fi : Procaina,Cloroprocaina (5).

Gruparea polară, de legare la restul aromatic, poate fi fie de tip esteric, fie de tip amidic, natura acestei legături fiind cea care determină împărţirea anestezicelor locale în două clase principale (esteri şi amide), precum şi proprietăţile farmacologice ale fiecărei clase.

Puntea polimetilenică, de legătură cu gruparea hidrofilă, contribuie la stabilirea efectului anestezic. S-a demonstrat că o creştere a lungimii acesteia conduce la creşterea efectului anestezic.

Gruparea hidrofilă poate fi prezentă sub două forme :

- *neionizată (neprotonată)*, reprezentată, de obicei, de o amină terţiară, dar care poate fi şi o amină secundară ;
- *ionizată (cationică)*, reprezentată de o grupare de amoniu cuaternar.

Dintre cele două forme, cea neionizată prezintă o foarte mare liposolubilitate putând difuza cu uşurinţă prin membrană în funcţie de gradientul de concentraţie între mediul intracelular şi cel extracelular.

Larga paletă de compuşi anestezici locali existenţi actualmente pe piaţă arată că nici unul nu este dominant şi că fiecare prezintă anumite avantaje, permiţând alegerea optimă a acestuia în vederea atingerii scopului urmărit.

În stomatologie şi chirurgia maxilo-facială, anestezicele locale sunt utilizate pentru atingerea mai multor scopuri :

- pentru înlăturarea durerii în cursul diferitelor manopere : detartraj, pregătirea cavităţilor proximale şi de colet, extirpări vitale, preparări de substructuri organice, extracţii dentare, rezecţii apicale, îndepărtări de chisturi sau tumori mici, intervenţii de chirurgie parodontală etc.
- pentru stabilirea diagnosticului precis în cazul unei "dureri faciale difuze"ce poate avea diverse etiologii, uneori foarte dificil de evidenţiat ţinând cont de faptul că nervul trigemen asigură, pe lângă inervaţia senzitivă a celei mai mari părţi a feţei, şi inervaţia maxilarelor, sinusurilor maxilare, dinţilor etc. Astfel, dacă anestezicul se injectează la nivelul unui trunchi nervos dintr-o anumită regiune şi durerea cedează, înseamnă că leziunea se află situată în zona inervată de nervul respectiv, cauza putând fi mai uşor decelată.
- pentru evitarea reflexului de vomă ce poate apare în condiţiile examinării orofaringiene, efectuării de radiografii intraorale, înregistrării amprentelor sau efectuării unor tratamente în regiunile posterioare ale cavităţii orale.
- pentru reducerea hemoragiei în timpul unei intervenţii se utilizează efectul substanţei vasoconstrictoare care se asociază soluţiei anestezice, intervenţia putându-se realiza mai uşor într-o plagă puţin sângerândă (6).

Toate aspectele menţionate se obţin prin administrarea anestezicelor locale în cadrul anesteziei loco-regionale, clasificată de Timoşca şi Burlibaşa (1984) în :

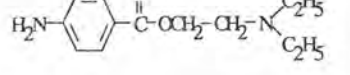
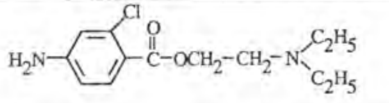
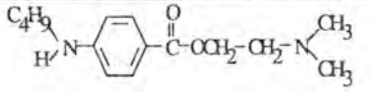
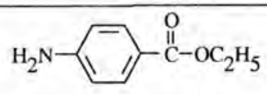
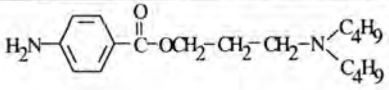
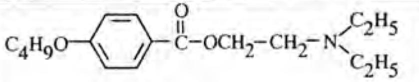
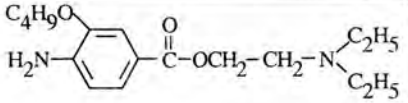
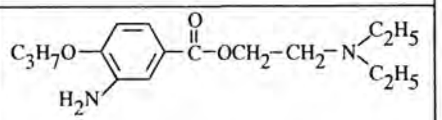
- anestezie locală :
  - prin refrigeraţie ;
  - de contact ;
  - prin injecţie - infiltraţie locală ; - infiltraţie la distanţă ; - plexală ; - intrapapilară şi intraligamentară.
- anestezie regională : - tronculară periferică ; - tronculară bazală (7).

În anii '80, unsprezece anestezice locale erau aprobate pentru uzul stomatologic şi anume : Lidocaina, Mepivacaina, Procaina, Prilocaina, Propoxicaina (Blockain şi, în mixtură, Ravocaina), Tetracaina, Isobucaina, Meprilcaina, Metabutetamina, Butetamina şi Pirocaina.

La ora actuală, datorită progresului cercetării, gama de compuşi anestezici locali s-a lărgit, permiţând în felul acesta alegerea preparatului care să răspundă cât mai eficient scopului propus. În tabelele I şi II sunt prezentate principalele anestezice

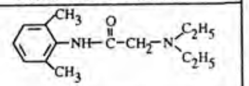
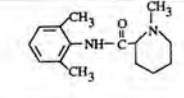
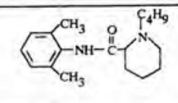
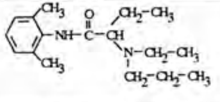
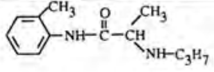
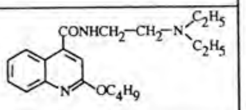
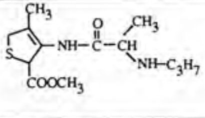
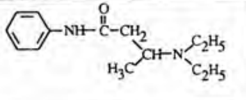
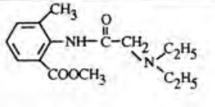
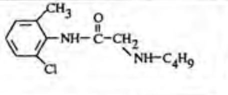
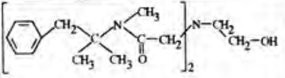
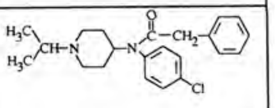
TABELUL I

Principalele anestezice locale de sinteză de tip esteric

Anestezice locale de sinteză cu structură esterică		
Substanţa activă	**Denumiri comerciale**	**Structura chimică**
Procaina	Procaine*, Neocaine*, Novocain*	
Cloroprocaina	Chloroprocaine* Nescaine*	
Tetracaina	Tetracaine*, Amethocaine*, Pantocain*, Pontocaine*	
Benzocaina	Anestezina^{+}	
Butacaina	Relaxoddi^{+}	
Stadacaina	Stas^{+}	
Oxibuprocaina	Benoxinat*, Conjuncain*, Novesin*, Cebesin*	
Proximetacaina	Proparacain*, Keracain*	

TABELUL II

Principalele anestezice locale de sinteză de tip amidic

Anestezice locale de sinteză cu structură amidică		
Substanţa activă	**Denumiri comerciale**	**Structura chimică**
Lidocaina	Lidocaine*,Lignocaine*,Lidestin*, Xilină*,Xylocaine*,Xylocitin*, Astrocaina*	
Mepivacaina	Mepivacaine*, Carbocaine*, Scandicain*, Meaverin*, Mepivastesin*	
Bupivacaina	Bupivacaine*, Carbostesin*, Marcaine*	
Etidocaina	Etidocaine*, Duranest*	
Prilocaina	Prilocaine*, Citanest*, Xylonest*	
Cincocaina	Cinchocaine*, Dibucaine*, Nupercaine*, Sovcaine*, Ultraproct*, Deliproct*, Dixidextracaina*	
Carticaina	Articaine*, Carticaine*, Supracain*, Ultracain*	
Octacaina	Batrax$^+$	
Tolicaina	Baycain*, Bluecain*	
Butanilcaina	Hostacain*	
Oxetacaina	Tepilta$^+$	
Lorcainid	Remivox*	

locale de tip esteric şi amidic.

Dintre cei mai utilizaţi compuşi anestezici în domeniul practicii medicale stomatologice se pot menţiona (6,8):

Carticaina, sub formă de soluţie 1-2%, utilizată pentru infiltraţii şi anestezie regională. Efectul acesteia se instalează în 1-3 minute şi durează aproximativ 1 oră. Se mai poate folosi şi sub formă de soluţie 4%, cu adaos de cantităţi reduse de Adrenalină (5µg sau 10µg).

Procaina, sub formă de soluţie 0,5% pentru anestezia locală prin infiltraţie, în intervenţiile pe părţile moi ale feţei şi regiunii cervicale. Soluţia de 1% este folosită pentru anesteziile locale limitate şi mai ales pentru anestezia plexală. Pentru anesteziile tronculare periferice se utilizează soluţiile 2%, iar cele cu concentraţia de 4%, pentru anesteziile tronculare bazale. Soluţiile concentrate vor fi folosite doar în mod excepţional, sub formă de anestezii tronculare, în intervenţiile laborioase care necesită o anestezie de durată mai lungă. La ora actuală, în stomatologie se tinde către utilizarea soluţiilor slabe (1%). Anestezia se instalează în 5-10 minute şi are o durată de aproximativ 1 oră. Braun susţine că Procaina trebuie utilizată, de regulă, în asociaţie cu un corectiv vasoconstrictor de tipul Adrenalinei sau Noradrenalinei. Doza maximă de Procaină administrată odată nu trebuie să depăşească 0,2 g, ceea ce înseamnă: 40 ml din soluţia 0,5% sau 20 ml din soluţia 1% sau 10 ml din soluţia 2% sau 5 ml din soluţia 4%. Unii autori ca: Leriche, Vişnevski, Dechaume recomandă infiltraţiile cu Procaină în sindroamele dureroase, pentru favorizarea cicatrizării plăgilor precum şi în combaterea edemului postoperator. Este necesară prudenţă la pacienţii cu alergii medicamentoase cunoscute. Se impune mare atenţie la bolnavii cu bloc cardiac şi tulburări de ritm, la epileptici, hepatici, debilitaţi, bătrâni, la persoanele cu afecţiuni acute. De asemenea, se va evita injectarea Procainei în ţesuturile infectate.

Cloroprocaina se utilizează în concentraţie de 2%, doza totală nefiind permis să fie mai mare de 800 mg, adică 40 ml soluţie de Cloroprocaină 2%. Nu se foloseşte decât cu un vasoconstrictor.

Ametocaina se utilizează pentru anestezii tronculare, în concentraţii de 0,10-0,15%, doza maximă fiind de 25 mg, adică 15 ml soluţie 0,15%. În cazul anesteziei de suprafaţă, Ametocaina se foloseşte împreună cu soluţia de hidroclorid 0,5-2% sub formă de spray. De asemenea, se utilizează şi pentru anestezii faringiene, sub formă de soluţii de 0,5%.

Lidocaina, sub formă de soluţie 0,5% se foloseşte pentru anestezia de contact, dar şi pentru infiltraţii. Pentru anesteziile tronculare sunt utilizate soluţiile mai concentrate, respectiv cele de 1% sau 2%. Soluţiilor de Lidocaină li se poate asocia un vasoconstrictor (Adrenalină sau Noradrenalină) în cantităţi de 1/80.000-1/100.000. Se va avea grijă ca doza maximă de Lidocaină administrată o dată în cazul unui adult sănătos, cu greutatea de 70 kg, să fie de 3-4 mg/kg corp, ceea ce înseamnă 0,2 g.

Mepivacaina, considerată singurul anestezic de sinteză care are şi acţiune vasoconstrictoare, este utilizată fie sub formă de soluţie 3% fără corector, pentru infiltraţii şi pentru anestezie regională, fie sub formă de soluţie 2% cu adaos de vasoconstrictor de tip Adrenalină 1/80.000. Atât soluţia de 2% cât şi cea de 3% produc o anestezie a ţesuturilor moi de durată mai scurtă comparativ cu soluţia de Lidocaină 2% asociată cu Adrenalină 1/80.000 pentru anesteziile regionale. Nu trebuie depăşită doza totală de 0,3 g, ceea ce înseamnă 15 ml soluţie 2%, respectiv, 10 ml soluţie 3%.

Pirocaina, derivat asemănător cu Mepivacaina şi Lidocaina, se utilizează pentru aceleaşi tipuri de anestezii ca şi acestea, sub formă de soluţie 2% asociată cu vasoconstrictor de tip Adrenalină 1/100.000 sau 1/250.000. De asemenea, se poate asocia cu vasoconstrictor şi vasopresină.(Gănuţă, 1993)

Bupivacaina este un anestezic des uilizat în intervenţiile orale, sub formă de soluţie 0,5%. Doza maximă care se recomandă în cazul unui adult sănătos este de 125 mg, adică 25 ml soluţie 0,5%.Totuşi, unii autori americani sunt de părere că această doză poate varia între 90 mg-175 mg. Bupivacaina este un anestezic sigur ce poate fi utilizat şi la pacienţi cu afecţiuni cardiovasculare.Totuşi, la cardiaci au fost semnalate tahicardie şi chiar stop cardiac în condiţiile injectării intravenoase. Deoarece acest anestezic poate produce multe probleme de ordin cardiac mamei şi hipoxie fetusului se va evita administrarea la femeile gravide.

Prilocaina este utilizată mai ales pentru infiltraţii. Se recomandă sub formă de soluţie 4% în condiţiile utilizării fără vasoconstrictor, doza totală în acest caz fiind de 400 mg, adică 10 ml din soluţia 4%. În situaţia asocierii la soluţia de Prilocaină 3% a Adrenalinei sau Felipresinei, doza maximă va fi de de 600 mg, adică 20 ml din soluţia 3%.

Hostacaina se utilizează pentru anestezie plexală, anestezii tronculare periferice, anestezia mucoasei palatine. Doza maximă pentru un adult sănătos este de : 6 ml pentru Hostacain N (Hostacaină soluţie 2% asociată cu Procaină 1%), 7ml pentru Hostacain SP (Hostacain soluţie 3% asociată cu Adrenalină 1/50.000) şi, tot 7 ml, pentru Hostacain NOR (Hostacain soluţie 3% asociată cu Noradrenalina 1/25.000). Acest anestezic determină o anestezie de scurtă durată (30 minute). Deoarece este bine tolerat, se poate administra la pacienţii hipertensivi care au tensiune oscilantă, la cei cu cardiopatii, la hipertiroidieni, la pacienţii diabetici. Este necesară prudenţă la marii hipertensivi şi la bolnavii aterosclerotici datorită vasoconstricţiei pe care o poate produce.

Ultracaina se utilizează în soluţii de 1% şi 2% pentru anestezii plexale (1 fiolă de 1,8 ml) şi pentru anestezii tronculare periferice (1, până la 2 fiole). Este bine tolerată şi de aceea, în general, nu are contraindicaţii.

Unacaina se foloseşte sub formă de soluţie 3,8%, doza maximă pentru un adult sănătos fiind de 760 mg, adică 20 ml soluţie 3,8%. Determină o anestezie cu durata de 90-120 minute. Acest anestezic poate fi folosit la indivizii cu alergie la Procaină.

Benzocaina se utilizează pentru aplicaţii locale sub formă de pulbere sau sub formă de pomadă 5-10%. Determină o anestezie de suprafaţă eficientă.

S-au înregistrat progrese şi în ceea ce priveşte formele medicamentoase sub care se pot aplica anestezicele locale.

Astfel, pentru anestezierea mucoaselor se poate utiliza gelul 2% sau 5% cu lidocaină (Xylocaine®). Există, de asemenea, unguent 4% cu butacaină care se aplică local pentru înlăturarea unor forme de durere în practica stomatologică (9).

Actualmente, anestezia permite adaptarea metodelor şi tehnicilor, individualizat pentru fiecare pacient, astfel încât acesta să beneficieze de o anestezie perfectă şi cu cât mai puţine riscuri folosind substanţe cât mai apropiate de "anestezicul ideal".

Pentru ca un anestezic local să poată fi considerat ideal, acesta ar trebui să întrunească concomitent următoarele caracteristici :

- să producă anestezie locală completă, fără leziuni ale structurii nervului sau altor ţesuturi ;
- să aibă o inducţie rapidă ;
- durata anesteziei să fie suficient de lungă, concordantă cu actul terapeutic prevăzut, dar perioada de acţiune nu trebuie să fie excesivă ;
- să nu prezinte toxicitate deoarece se absoarbe în torentul circulator ;
- să fie uşor hidrosolubil ;
- să fie stabil în soluţie ;
- să aibă un timp de conservare lung ;
- să fie compatibil cu alte substanţe (ex : vasoconstrictorii) ;
- să se poată steriliza uşor ;
- să nu se descompună prin fierbere ;
- să nu creeze dependenţă ;
- să fie izotonic, izohidric faţă de lichidul interstiţial şi să aibă un pH normal, pentru ca iritaţia tisulară produsă să fie minimă.

Progresele remarcabile înregistrate în ultimii ani în anesteziologie au fost posibile graţie cercetărilor farmacologice, fiziopatologice şi clinice, care au permis atât descoperirea unor noi substanţe cu acţiuni bine individualizate, cu mare eficienţă şi toxicitate redusă, cât şi o mai corectă indicaţie care să prevină şi să trateze eficient accidentele locale şi generale.

BIBLIOGRAFIE

1. Strichartz GR, Ritchie JM. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In : Strichartz GR editor. *Local anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin : Springer-Verlag, 1987, 81 : 21-53.
2. Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In : Goodman and Gilman's, Hardman JG, Limbird LE editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edition. New York, Chicago, San Francisco : 2001, 367-384.
3. Ragsdale DR, McLee JC, Schener T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent blok of Na^+ channels by local anaesthetics. *Science* 1994 ; 265 : 1724-1728.
4. Dăescu C. *Chimia şi tehnologia medicamentelor*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică RA, 1994.
5. Stroescu V. *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. ediţia a VI-a. Bucureşti : Ed. Medicală, 1998.
6. Gănuţă N, Canavea I. *Anestezia în stomatologie şi chirurgia maxilo-facială*. Bucureşti : Casa de editură Edimpex-Speranţa, 1993, 37-48.
7. Timoşca Gh, Burlibaşa C. *Chirurgie buco-maxilo-facială*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1984.
8. Creangă A, Nicolae I. *Anesthesia in dentistry and OMF surgery. Lecture notes*. Constanţa : Ed. Ex Ponto, 1999, 5-99.
9. Davies M. Local and topical anaesthetic agents. In : Baer CL, Williams BR editors. *Clinical Pharmacology and Nursing*. 3rd edition. Springhouse : Spring House Corporation, 2001, 381-395.

NOUTĂŢI

SINDROMUL METABOLIC LA FEMEILE CU HIPERTENSIUNE ASOCIATĂ SARCINII

Preeclampsia ar putea reprezenta un indiciu precoce al insulinorezistenţei postpartum. Un studiu epidemiologic efectuat pe un eşantion populaţional feminin din Finlanda a urmărit 5889 femei în ceea ce priveşte relaţia status ponderal, modificări metabolice şi patologie asociată sarcinii. 45 de femei au fost spitalizate pe parcursul sarcinii datorită apariţiei hipertensiunii arteriale iar 49 datorită prezenţei preeclampsiei. Urmărirea epidemiologică şi clinică a demonstrat că femeile cu astfel de patologie asociată sarcinei au fost ulterior diagnosticate cu hiperinsulinemie şi insulinorezistenţă, au menţinut valorile tensionale ridicate şi tendinţa la supraponderalitate sau obezitate (Pouta A et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension* 2004 ; 43 (4) : 825).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

MECANISME DE ACŢIUNE ALE MEDICAŢIEI ANTIAGREGANTE PLACHETARE

Roxana Irina Iancu[1], M. Nechifor[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Fiziopatologie
2 Disciplina de Farmacologie

ACTION MECHANISMS OF ANTIAGREGANT DRUGS (Abstract) : The antiagregant drugs class is registering in the last few years an increased dynamics. The action mechanism relies either on the platelet activator pathway inhibition, or on the natural inhibitory pathway stimulation. The most frequently implied action mechanisms are COX inhibition, the cyclic nucleotides synthesis inhibition, ADP receptor's inhibition, TxA_2 synthesis/action's inhibition, the fibrinogen receptor's blocking. The foreseen introduction of new antiagregant drugs does have in view the von Willebrand factor–GP I interaction's inhibition, NO releasing, the platelet activation's inhibition using trombin, the collagen - platelet interaction's inhibition. The widening of this drugs class, established by the constant creation of new antiagregants, is leading to a doubtless result, meaning the prognosis improvement of certain diseases, in which the platelet activation is a key link of the pathogenic mechanism. **Key words**: PLATELET ACTIVATION, AGGREGATION, ANTIPLATELET DRUG

Terapia modernă a unui număr mare de bolnavi implică utilizarea medicaţiei antiagregante. Acest grup de medicamente cunoaşte o dinamică accentuată în ultimii ani atât în ceea ce priveşte introducerea în practica terapeutică de noi clase de medicamente antiagregante cât şi lărgirea spectrului de utilizare a medicamentelor deja cunoscute.

Funcţionarea trombocitului presupune în principal trei etape : iniţierea activării de către agonişti (constituienţi ai matricei-colagen, fibronectină, proteine plasmatice-factorul von Willebrand, fibrinogen), proteaze-trombina, produşi de metabolism-ADP, TxA_2, PAF), transducţia mesajului biologic (prin sistemul de proteine G se induce activarea moleculelor efectorii intracelulare : fosfolipaza C, fosfolipaza A, adenilciclaza) şi răspunsul din partea trombocitului (schimbarea formei din disc în sferă cu prelungiri, şi eliberarea materialului din granule-proteine adezive, agonişti, proteine modulatoare ale creşterii, exprimarea receptorilor pentru fibrinogen-GPIIbIIIa şi a activităţii procoagulante a plachetului).

Mecanismele descrise a se opune activării plachetare sunt :

- producerea de prostaciclină de către celulele endoteliale integre ;
- sinteza de NO prin NOS-sintetaza endotelială ;
- acţiunea inhibitorilor plasmatici (antitrombinele) ;
- inhibiţia farmacologică.

Efectul medicamentelor antiplachetare se realizează prin acţiune asupră căilor clasice de activare şi prin stimularea căilor inhibitorii. Principalele clase de medicamente antiagregante sunt clasificate astfel :

- Inhibitorii neselectivi de ciclooxigenază (COX) - Aspirină, Sulfinpirazonă,
- Substanţe care influenţează sinteza nucleotidelor ciclice - Dipiridamol
- Inhibitori ai legării ADP-ului de receptorul său. - Clopidogrel,
- Prostaciclina şi analogi de sinteză - Epoprostenol,
- Inhibitori selectivi de tromboxan sintetază şi antagonişti ai receptorului pentru fibrinogen - Izbogrel, Indobufen,
- Antagonişti ai receptorului pentru fibrinogen (GPIIbIIIa) - Ticlopdina, Tirofibran, Abciximab,

I. Inhibitorii de ciclooxigenază (COX)

Aspirina (Acidul acetil salicilic) este esterul acidului acetic cu acidul salicilic (la gruparea -OH a acestuia). Are proprietăţile obişnuite ale grupei de medicamente analgezice antipiretice şi antiinflamatorii dar are şi acţiune antiagregantă plachetară de lungă durată. Administrată oral, în doză mică, prelungeşte timpul de sângerare câteva zile (în funcţie de primenirea plachetelor). Inhibarea funcţiei plachetare este evidenţiată în laborator prin diminuarea agregării plachetare indusă de adrenalină, colagen şi cantităţi mari de ADP. Acidul acetil salicilic nu afectează procesul de adeziune şi nu prelungeşte viaţa plachetelor.

Mecanism de acţiune : inhibarea funcţiilor plachetare se datorează inactivării ireversibile, prin acetilare a ciclooxigenazei 1 (COX_1) cu blocarea consecutivă a sintezei de tromboxan A_2 (Tx A_2). Aspirina inhibă atât formarea tromboxanului, efect favorabil terapeutic prin consecinţele antiagregante cât şi formarea prostaciclinei, efect defavorabil prin consecinţele agregante. Plachetele sunt foarte sensibile deoarece, fiind celule lipsite de nucleu, nu pot reface ciclooxigenaza, compromisă ireversibil. Aceasta face ca deprimarea funcţiilor plachetare să fie prezentă la doze mici. Aspirina în doze mici, de 75-150 mg/zi la adult, realizează o concentraţie care inhibă COX_1 din plachete şi nu inhibă COX_1 din celula endoteliului vascular. Sensibilitatea COX_1 plachetară la acidul acetil salicilic este de 30 de ori mai mare decât a COX_1 endotelială. Acidul arahidonic este transformat la nivel plachetar predominent (peste 70 %) în TxA_2 iar la nivelul celulei endoteliale predominent în PGI_2. Prin urmare dozele mici de aspirină relizează o rupere a echilibrului dintre TxA_2 şi PGI_2 în favoarea primului şi astfel se exercită efectul antiagregant plachetar (1).

În celulele din peretele vascular (celule endoteliale şi celule musculare netede) se formează din acid arahidonic sub influenţa ciclooxigenazei prostaglandinele PGG_2 şi PGH_2 ; ultima este convertită în prostaciclină (PGI_2). PGI_2 este un puternic inhibitor al agregării plachetare şi are acţiune vasodilatatoare opunându-se asfel acţiunii TxA_2. La doze mai mari aspirina inhibă deci şi producerea de PGI_2 din endoteliu, dar aceasta este refăcută rapid deoarece celula endotelială are nucleu şi poate reface ciclooxigenaza blocată.

Alţi autori şi-au pus întrebarea dacă acţiunea aspirinei se limitează numai la inhibarea ciclooxigenazei (2). Această enzimă nu influenţează însă alte căi de activare a trombocitului. Se recunoaşte de ceva timp importantul rol al PAF-ului secretat la acest nivel în funcţionarea plachetului ori nu există dovezi ale inhibării de către aspirină ale acestei căi . Pe de altă parte, PAF-ul creşte incorporarea de timidină în ADN şi amplifică proliferarea mesangială determinată de endotelina-1. Paf are şi acţiune de mobilizare a calciului intracelular manifestată atât la nivel trombocitului cât şi a altor celule. Sub aspectul interacţiunii dintre Paf şi sistemul vasoconstrictor al endotelinelor considerăm corectă ideea lui Klee şi Seiffge (3), care susţin că aceste acţiuni pledează pentru rolul PAF într-un sistem fiziologic al hemostazei.

Sulfinpirazona este un metabolit al fenilbutazonei folosit ca antigutos - uricozuric.

Mecanism de acţiune : ca şi acidul acetilsalicilic inhibă ciclooxigenaza plachetară împiedicând sinteza tromboxanilor respectiv blocând reacţia de eliberare a acestora. Efectul este reversibil fiind de durată relativ scurtă şi de intensitate redusă comparativ cu cel al Aspirinei. Este micşorată capacitatea de agregare indusă de colagen ADP şi adrenalină. Sulfinpirazona nu inhibă sau inhibă slab aderarea trombocitelor la endoteliul vascular lezat. Unii metaboliţi sulfinpirazonici inhibă agregarea plachetară şi se pare că acest efect este legat de inhibarea sintezei de prostaglandine plachetare. Experimental, se pare că medicamentul are efect protector asupra endoteliului vascular împiedicând aderarea trombocitelor (4). Ca şi aspirina, sulfinpirazona creşte fluxul sangvin colateral coronarian sporind fluxul de sânge spre zona miocardică ischemică. Totodată se pare că are şi proprietăţi antiaritmice dovedite de unele experimente de ligaturare coronariană.

II. Substanţe care influenţează sinteza nucleotidelor ciclice

Dipiridamolul medicament cunoscut şi intens folosit are efecte antianginoase reduse şi antiagregante plachetare (destul de modeste la dozele folosite obişnuit). Este un compus pirimidopiramidinic utilizat de aproape 30 de ani ca vasodilatator coronarian. Dipiridamolul inhibă unele funcţii plachetare. Acest medicament, inhibă aderarea trombocitelor la colagen în sistemele statice şi în sisteme fluide atunci când nu există leziuni endoteliale; de asemenea inhibă agregarea plachetelor indusă de ADP ca şi eliminarea serotoninei intraplachetare indusă de colagen sau adrenalină (5).

Concentraţii mari împiedică agregarea plachetară *in vitro*. Eficacitatea faţă de adeziunea şi agregarea plachetară stimulată este slabă sau nulă *in vivo*, concentraţiile realizate prin dozele obişnuite fiind insuficiente. Dacă iniţial s-a crezut că dipiridamolul intervine în secreţia plachetară de prostaglandine, în prezent se acceptă că, aşa cum au demonstrat Moncada şi Korbut, Dipiridamolul acţionează prin potenţarea prostaglandinelor endogene sinergic cu PGI_2. Dependent de doză, dipiridamolul are capacitatea de a prelungi durata de viaţă a plachetelor. Astfel singurul efect evident produs de Dipiridamol în doze uzuale administrat oral este prelungirea vieţii plachetelor datorită probabil modificării interacţiunii cu suprafeţele străine din organism (de exemplu materiale protetice) şi posibil cu peretele vascular lezat. Acest efect este benefic în condiţiile asocierii cu un inhibitor puternic al funcţiei trombocitare.

Mecanismul de acţiune la nivel molecular al Dipiridamolului constă în :

- inhibarea fosfodiesterazei plachetare cu mărirea cantităţii de AMPc intracelular (la doze mari) ;
- stimularea directă a eliberării de PG I_2 din endoteliul vascular ;
- inhibarea recaptării şi metabolizării adenozinei cu mărirea concentraţiei acesteia la interfaţa trombocit – celulă endotelială.

Un fapt important legat de acţiunea antiagregantă plachetară a dipiridamolului este acela că el potenţează acţiunea antiagregantă a oxidului nitric, antiagregant natural produs de endoteliul vascular (6). Oxidul nitric îşi exercită efectul antiplachetar prin mecanismul creşterii cGMP plachetar. Concentraţiile plasmatice ale dipiridamolului cu relevanţă clinică pentru inhibarea agregării plachetare sunt în jur de 6 μM. La concentraţii plasmatice mult mai mari, de 10-30 μM dipiridamolul poate diminua agregarea plachetară indusă de U-46619 (analog al TxA_2). Privind prin prisma interacţiunilor medicamentoase efectul de potenţare a efectului antiagregant al oxidului nitric este important pentru că nitroglicerina şi unele substanţe înrudite sunt donori de oxid nitric (7).

III. Inhibitori ai legării ADP-ului de receptorul său

Clopidogrelul inhibă în mod selectiv legarea adenozinei difosfat (ADP) de receptorul ei plachetar (P_2T) şi prin aceasta inhibă activarea plachetară (8). Clopidogrelul nu necesită biotransformare pentru a-şi exercita acţiunea sa antiagregantă.

Mecanism de acţiune : acest medicament inhibă atât agregarea plachetară indusă de ADP în proporţie de 50-70% dar şi de alţi agonisti prin inhibarea acţiunii ADP-ului plachetar. Se pare că Clopidogrelul poate antagoniza inhibiţia adenil-ciclazei produsă de ADP ceea ce are ca rezultat producerea unui nivel crescut de AMPc intracelular după stimularea cu un agonist cum ar fi Prostaciclina (9). Acţiunea sa determină o modificare ireversibilă a receptorului plachetar pentru ADP. Prin urmare, funcţionalitatea trombocitelor supuse la Clopidogrel este afectată tot restul duratei lor de viaţă iar refacerea funcţionalităţii masei trombocitatare corespunde turn-overului trombocitar.

Clopidogrelul potenţează efectul antiagregant al Aspirinei dar administrarea concomitentă a celor două medicamente nu prelungeşte timpul de sângerare dar nici nu prezintă beneficii în utilizare. Se pare că nici administrarea concomitentă cu Heparina nu ar induce tulburări dar această combinare nu este indicată, ca asocierea cu trombolitice. AINS se pot asocia cu Clopidogrelul dar cu prudenţă. Nu au fost semnalate modificări la asocierea cu alte medicamente (10).

IV. Prostacicline şi analogi sintetici.

Prostaciclinele. PGI_2 este cel mai puternic antiagregant plachetar din organism. Este produsă de endoteliul vascular integru şi de celula musculară netedă vasculară; în plachet cantitatea secretată este nesemnificativă. PGI_2 inhibă agregarea indusă de o gamă largă de stimuli proagreganţi : TxA_2, trombina, ADP, serotonina.

Mecanismul de acţiune. PGI_2 are efect de stimulare a adenil-ciclazei plachetare urmată de creşterea AMPc intracelular dar se constată de asemenea nivele scăzute ale fosfatidil-inozitoltrifosfat (PIP_2) intraplachetar.

Dipiridamolul şi derivaţii xantinici inhibitori de fosfodiesterază (cum este teofilina) potenţează efectul antiagregant al prostaciclinei prin inhibarea fosfodiesterazei şi creşterea concentraţiei de AMPc intracelular (11).

PGE_1, PGD_2, PGI_2, agenţi antiagreganţi au ca mecanism comun de acţiune creşterea AMPc intracelular, creştere care determina şi scăderea acţiunii fosfolipazei C şi indirect a producerii de TxA_2 (proagregant) şi antagonizează activarea proteinkinazei C.

O gamă largă de medicamente pot influenţa sinteza (în cursul creşterii sau deprimării) precum şi acţiunile acestui icosanoid : stimulante ale acţiunii fosfolipazei A_2 (veninuri, factori imunologici), inhibitori de fosfolipaza A_2 (glucocorticoizi), inhibitori de ciclooxigenază (AINS, antimalarice de sinteză) sau mai rar stimulatori (endotoxine bacteriene, complexe antigen-anticorp, unele bacterii), stimulante ale prostaciclinsintetazei (ATP şi alte nucleotide, hidralazina, diazoxid, dipiridamolul, nitroglicerina, ß-blocante, prazosin, unii agonişti $?_1$-adrenergici, angiotensinele 1 şi 2, EDTA, pentoxifilina şi alţi derivaţi xantinici), inhibitori de prostaciclin-sintetază (dexametazona, vitaminele K, etc).

Cel puţin teoretic toate aceste substanţe endogene sau sintetizate pot influenţa efectele antiagregante ale prostaciclinelor modulând astfel funcţia trombocitului (12).

Prostaciclina şi mai ales analogii ei sintetici au deja aplicaţii terapeutice importante în clinica umană şi mari perspective de extindere în viitorul apropiat a ariei lor de aplicaţii clinice. Rezultate deosebite au fost obţinute mai ales în cazul cardiopatiei ischemice prin acţiunile sale vasodilatatoare, antiagregante, antispastice şi de stabilizare a membranelor lizozomale. În caz de infarct de miocard la pacienţii trataţi cu prostaciclină s-a evidenţiat o scădere semnificativă a enzimelor indicatoare ale leziunii. Angina Prientzmetal, în patogenia căreia eliberarea crescută de TxA_2 joacă un rol ce nu poate fi neglijat beneficiază şi ea de tratament cu PGI_2. Rezultate pozitive s-au obţinut şi în utilizarea PGI_2 şi la pacienţi cu atacuri ischemice cerebrale şi arteriopatii obstructive ale membrelor precum şi în tratarea complicaţiilor trombotive din eclampsie, hemodializă sau a celor posttransplant.

Prostaciclina pare a fi medicamentul ideal în prevenirea fenomenelor trombotice asociate oricărei patologii: ea realizează o inhibare a agregării plachetare fără a afecta factorii plasmatici ai coagulării. Prostaciclina *(Epoprostenolul®)* se foloseşte în perfuzie intravenoasă sau în circulaţie extracorporeală cel mai frecvent ca o alternativă a heparinei în hemodializă. Are şi proprietăţi vasodilatatoare. Este repede metabolizat de organism cu timp de înjumătăţire de 2-3 minute. Riscul hemoragic este comparativ mic (5).

Alţi icosanoizi afectează şi ei agregarea. Astfel, 1 % din-15-HPETE (din care se sintetizează lipoxinele) inhibă ciclooxigenaza plachetară, reduce formarea atât de TxA_2 cât şi de prostaglandine plachetare, inhibă sinteza de PGI_2 din endoteliu şi stimulează, la concentraţii de 10-30 de micromoli agregarea plachetară dată de colagen.

V. Inhibitori selectivi de tromboxan sintetază şi antagonişti ai receptorului pentru fibrinogen

Tromboxanii. TxA_2 reprezintă, alături de PAF una dintre cele mai puternice substanţe proagregante. În trombocit nu există rezerve de TxA_2 sinteza sa creşte brusc la orice acţiune de activare a acestuia. În plachet acidul arahidonic este transformat preferenţial în TxA_2 care este principalul icosanoid sintetizat la acest nivel. Tromboxan-sintetaza plachetară este o enzimă, purificată prin cromatografie de către Sepharye (12) şi este responsabilă de transformarea PGH_2 în tromboxan. Analiza rolului jucat de TxA_2 în agregare a dus la opinii diferite. Toate recunosc rolul puternic agregant al acestuia dar se discută încă rolul său în diferitele etape ale agregării precum şi în raport cu diferitele tipuri de stimuli.

Mecanism de acţiune: medicamentele antiagregante au la acest nivel două tipuri de acţiuni: inhibarea tromboxan-sintazei şi antagonişti ai receptorului pentru tromboxan.

Indobufenul® este un antiagregant plachetar care împiedică electiv formarea de tromboxan şi împiedică consecutiv eliberarea de ADP, serotonină şi de alţi metaboliţi activi din plachete. Este indicat în vasculopatiile ischemice cardiace, cerebrale şi periferice ca şi pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală. Datele privind eficacitatea sa sunt relativ sărace. Inhibitorii selectivi de tromboxan-sintază : CV-4151 (*Isbogrel®*) , OKY-046 (*Ozagrel®*) au efecte anti plachetare şi chiar antitrombotice superioare aspirinei, dar conform unor studii superioare şi ticlopidinei (13). Totuşi folosirea lor nu s-a dezvoltat comparativ cu antiintegrinele RGD.

VI. Antagonişti ai receptorului pentru fibrinogen (GPIIbIIIa)

Fibrinogenul se leagă de plachet prin intermediul receptorilor săi GPIIbIIIa, receptori care servesc astfel la legarea a două sau mai multe trombocite între ele. Există între 60.000 şi 90.000 de situsuri pentru fibrinogen pe fiecare trombocit (14).

Mecanism de acţiune: inhibând receptorii pentru fibrinogen se blochează formarea agregatului plachetar şi toate acţiunile induse în plachet prin legarea acestuia de către oricare dintre agonişti sau de combinaţii dintre aceştia (15).

Efectele antiplachetare ale antagoniştilor GPIIbIIIa ar putea fi grupate astfel:

- Inhibă agregarea plachetară indusă de orice tip de agonist;
- Inhibă legarea fibrinogenului şi căile pe care le activează acesta indiferent de agonist;
- Inhibă retracţia cheagului;
- Diminuează statusul procoagulant al plachetei;
- Efect dezagregant şi litic asupra cheagului;
- Se leagă atât de plachete activate cât şi neactivate (unele cu afinitate diferită);
- Nu afectează adezivitatea plachetară mediată de GPIb;
- Nu interferă cu funcţia secretorie la plachetele circulante dar nu şi la cele care au aderat prin intermediul fvW;

Ticlopidina, un compus de sinteză cu structură tienopiridinică, are acţiune marcată de inhibare a funcţiei plachetare. Efectul se datoreşte împiedicării expunerii receptorilor membranari plachetari GPIIb/IIIa şi/sau blocării acestora ceea ce nu mai permite fibrinogenului să se fixeze de plachete şi să realizeze punţile interplachetare din cheagul sanguin. Substanţa acţionează prin blocarea receptorului pentru ADP cuplat cu proteină Gi de pe membrana plachetară. Trombocitul are două tipuri de receptori purinergici P_2Y pe suprafaţa membranei. Receptorii P_2Y_1, cuplaţi cu proteine Gi, după activarea lor de către ADP determină scăderea concentraţiei de AMPc din celulă prin inhibarea activităţii adenilciclazei (16). Daniil şi colab. 1998 (8) susţin existenţa a trei tipuri de receptori purinergici plachetari dintre care numai un tip este blocat de ticlopidină iar Jin şi Kunapuli (16) susţin că activarea a două din aceste tipuri de receptori este esenţială pentru agregarea plachetară indusă de ADP. Există posibilitatea, susţinută de Magerus şi Tollefsen (17) ca ticlopidina să fie de fapt un promedicament şi la nivel plachetar să acţioneze un metabolit al acesteia produs prin acţiunea citocromului P_{450} hepatic. Acţiunea este slabă *in vitro* dar intensă *in vivo* probabil datorită bioactivării ticlopidinei prin metabolizare, în organism. În condiţii clinice efectul apare după 2-3 zile de tratament. Funcţionalitatea fiziologică a trombocitelor revine după câteva zile de la oprirea medicaţiei. Pentru dozele mari este necesar controlul timpului de sângerare eventual al agregării plachetare (induse de ADP, măsurare fotometrică).

Tirofibranul inhibă funcţia plachetară prin blocarea receptorilor membranari glicoproteici IIb/IIIa. Substanţa de bază este derivatul unui component al unui venin de şarpe african. Preparatul comercial Agrrastat$^{(R)}$ este utilizat în terapia sindroamelor acute coronariene în special în angina instabilă şi în infarctul de miocard nonQ. Este în curs de evaluare terapeutică şi în alte afecţiuni arteriale tromboembolice (18).

Abciximab ReoPro$^{(TM)}$ (7E3 este un anticorp monoclonal anti GPIIbIIIa); este non imunogenic iar trialuri extinse au dovedit eficacitatea sa în special în prevenţia restenozei după angiplastie coronariană (19,20).

Alte antiintegrine, cu adminiostrare orală şi structură chimică diversă se află în curs de avaluare: Xemlofiban$^{(R)}$, Lamofiban$^{(R)}$, Lotrifiban$^{(R)}$, studiul BRAVO, (21), Lefradafiban$^{(R)}$, Orbifiban$^{(R)}$, OPUS TIMI 16 (22), Sirofiban$^{(R)}$, SYMPHONY (23).

Antiintegrinele GPIIbIIIa reprezintă o clasă largă de compuşi. Mecanismul principal de acţiune este cel descris anterior dar există mai multe clase de compuşi, unii în curs de evaluare clinică sau experimentală care diferă din punct de vedere al structurii chimice (anticorpi monoclonali, peptide analogi RGD, non peptide), după modul de administrare (oral, intravenos, nasal), după cum acţionează asupra plachetelor activate sau neactivate şi după durata de acţiune. De remarcat este posibilitatea folosirii lor atât ca terapie de prevenţie secundară cât şi în urgenţă.

Unii autori (24) clasifică medicaţia antiplachetară în trei generaţii:

A). Prima generaţie :
Aspirina,

Dipiridamolul,

Sulfinpirazona,

Tienopiridinele (Ticlopidina şi Clopidogrelul)

B). A doua generaţie : antagoniştii GPIIbIIIa

C). A treia generaţie :

inhibitorii interacţiunii vWf-GPIb

inhibitorii interacţiunii colagen-plachete

inhibitori ai activării plachetului de către trombină

eliberatori de oxid nitric cu acţiune antiplachetară

Între antiplachetarele noi (întâlnite uneori sub denumirea de „a treia generaţie") şi care încă nu dispun momentan de studii clinice concludente menţionăm :

1). Inhibitori ai interacţiunii factorului von Willebrand (vWf) - glicoproteina GPIb

F(ab)$_2$ din anticorpul monoclonal 6B4

Anticorpul monoclonal AgVW$_2$

Acidul aurintricarboxilic

Unele flavonoide

2). Substanţe donatoare de NO cu acţiune antiplachetară

Nitroaspirina

Peptidul RGD eliberator de oxid nitric (7)

3). Inhibitori ai activării plachetului de către trombină

Anticorpii anti PAR$_1$

Antagonişti peptidici ai receptorului PAR$_1$ PAR (Protease activating receptor) sunt receptorii membranari activaţi de proteaze şi implicaţi în agregarea plachetară.

Trombostatina.

4). Inhibitori ai interacţiunii dintre colagen şi plachete

anticorpi anti glicoproteina GP$_{VI}$ (25)

substanţe naturale : pallidina, monbatina, LASS (leach antiplatelets protein)

În concluzie, studierea efectului antiagregant al diferitelor droguri antiplachetare în clinică demonstrează următoarele :

- Aspirina inhibă agregarea plachetară la acid arahidonic în concentraţii micromolare (IC$_{50}$ = 5-10μM),
- Ticlopidina şi clopidogrelul sunt mai eficiente in cazul agoniştilor de tipul ADP sau colagen decât a altora,
- Inhibitorii trombinei sunt foarte eficienţi în cazul agregării induse de trombină,
- Antagoniştii de receptori GPIIbIIIa sunt eficienţi impotriva agregării induse de orice agonist.
- Dezvoltarea pe viitor a terapiei antiplachetare trebuie să includă asociatii de substanţe cu moduri diferite de acţiune, inhibitori de trombină non-peptidici, sau inhibitori de factor Xa cu acţiune îndelungată, heparine cu greutate moleculară joasă, aspirină plus clopidogrel, şi antagonişti ai GPIIbIIIa dar şi combinarea agenţilor antiplachetari cu anticoagulante orale (care pot modifica simultan funcţia plachetară şi producerea de fibrină) precum şi asocierea cu medicamentel hipocolesterolemiante, asociere benefică în oprirea lanţului patogen al aterosclerozei. Optimizarea eficacităţii şi siguranţei acestor combinaţii reprezintă însă obstacolul greu de depăşit.

BIBLIOGRAFIE

1. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001.
2. Ghooi RB, Thatte SM, Joshi P. The mechanism of action of aspirin - is there anything beyond cyclo-oxygenase? . *Med Hypotheses*1995 ; 44 (2) : 77-80.
3. Klee A, Seiffge D. Evaluation of pulmonary accumulation of 5'Chromium-labbeled rat platelets intravenous following application of ADP and collagen. *Thromb Haemostas* 1991, 65 : 588.
4. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1287-1294.

5. Stroescu V. *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Ed. a VI-a. Bucureşti : Ed. Medicală, 1998.
6. Blut H, Fret HRL, Jorddens FH, Herman AG. Dipyridamole potentiates the anti-aggregating and vasodilatator activity of nitric oxide. *Eur j Pharmacol* 1991 ; 199 : 1-8.
7. Gurevitz O, Eldar M, Skutelsky E, Tamarin I, Shenkman B, Eskaraev R, Castel D, Loscalzo J, Inbal A. S-nitrosoderivative of a recombinant fragment of von Willebrand factor (S-nitroso-AR545C) inhibits thrombus formation in guinea pig carotid artery thrombosis model. *Thromb Haemost 2000*; 84 (5) : 912-917.
8. Daniel JL, Dangelmaier C, Jin J, Ashby B, Smith JB, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP induced activation. Evidence of three distinct ADP receptors on human platelets. *J Biol Chem* 1998 ; 27 : 2024-2029.
9. Schror K. Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc Med* 1998 ; 3 : 247-251.
10. Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al. Platelet-Active Drugs : The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001 ; 119 : 39S-63S.
11. Nechifor M .*Lipoxine, hepoxiline şi izoprostani*. Iaşi : Ed. Polirom, 1996.
12. Nechifor M. *Prostaciclina şi tromboxanii*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1995.
13. Terashita Z, Nagaoka A. Inhibition of platelet aggregation by idebenone and the mechanism of the inhibition. *Clin Pharmacokinet* 1995 ; 29 : 110-129.
14. Maree A., Fitygerald D., Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes, *Haematologica* 2001 ; 86 : 45-48.
15. Peter K, Schwarz M, Ylanne J, Kohler B, Moser M, Nordt T, Salbach P, Kubler W, Bode C. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (IIbbeta3) inhibitors. *Blood* 1999 ; 92 : 3240-3249.
16. Jin J, Kunapuli SP. Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP induced platelet aggregation. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8030-8074.
17. Majerus PW, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic and antiplatelet drugs. In : Hardiman JG editor. *Goodman Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, Chicago, San Francisco : McGraw-Hill, 2002, 1519-1538.
18. Quinn M, Deering A, Stewart M, Cox D, Foley B, Fitzgerald D. Quantifying GPIIb/IIIa receptor binding using two monoclonal antibodies. Discriminating abciximab and small molecular weight antagonists. *Circulation* 1999 ; 99 : 2231-2238.
19. Fabre JE, Nguyen JE, Athirakul K, et al. Activation of the murine EP3 receptor for PGE2 inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 603-610.
20. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor ; blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation : the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1915-1924.
21. Topol EJ, Easton JD, Amarenco P, et al. Design of the blockade of the glycoprotein IIb/IIIa receptor to avoid vascular occlusion (BRAVO) trial. *Am Heart J* 2000 ; 139 : 927-933.
22. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUSTIMI 16) trial. *Circulation* 2000 ; 102 : 149-156.
23. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Qwave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in Newby LK. Long-term oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism with sibrafiban after acute coronary syndromes : study design of the sibrafiban versus aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes (SYMPHONY) trial. Symphony Steering Committee. *Am Heart J* 1999 ; 138 : 210-218.
24. Gresele P, Agnelli G. Novel approaches to the treatment of thrombosis. *Trends Pharmacol Sci* 2002 ; 23 : 25-32.
25. Shinya G, Noriko T, Shunnosuke H, Morio A, Kumi K, Hiroshi T. Involvement of Glycoprotein VI in Platelet Thrombus Formation on Both Collagen and von Willebrand Factor Surfaces Under Flow Conditions. *Circulation* 2002 ; 106 : 266.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

SEMNIFICAŢIA EXPRESIEI SISTEMULUI MOLECULAR Fas/FasL ÎN CANCERUL MAMAR

Corina Cianga[1], P. Cianga[2], Laurette Cozma[3], C. Diaconu[4], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina Imunologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina Imunologie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi
4 Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
Clinica a III-a Chirurgie

THE SIGNIFICANCE OF Fas/FasL MOLECULAR SYSTEM IN BREAST CANCER (Abstract): Fas (CD95/APO-1) and its natural ligand, FasL, are molecules expressed on cellular membranes, being involved in the induction of programmed cells death or apoptosis. Recently, it has been shown that malignant cells originating from solid tumors tend to inhibit the expression of Fas, as an escape mechanism from the immune cells' atack and to express FasL, as a counterstrike mechanism against the immune effector cells. The purpose of this study was to investigate, by immunohistochemistry, the presence of Fas and FasL in 15 breast carcinomas and to establish possible associations between the expression of these molecules and the histological type and gradding of the tumors. Our results showed that 7 breast tumors have lost the expression of Fas and 11 tumors were positive for the Fas-ligand expression, important arguments for the mechanisms of immune escape and tolerance induction. Furthermore, 7 of the 11 FasL+ tumors were poorly differentiated invasive ductal carcinomas, suggesting a possible association between FasL expression and tumor agressivity. **Key words**: APOPTOSIS, BREAST CANCER, Fas/FasL, IMMUNE PRIVILEGE, TOLERANCE

Apoptoza (moartea celulară programată) este un proces activ, declanşat de stimuli fiziologici sau patologici, care are la bază reacţii biochimice în cascadă, ce presupun activarea succesivă a unor proteaze, numite caspaze. Acest proces are drept rezultate activarea unei endonucleaze, fragmentarea ADN-ului şi a elementelor citoplasmatice, şi, în final, distrugerea celulei şi fragmentarea ei în corpi apoptotici (1,2). Dintre moleculele membranare care pot declanşa cascada caspazelor, cele mai bine studiate sunt Fas şi ligandul său FasL.

Fas (CD95/Apo-1) este un receptor membranar care aparţine familiilor TNFR (receptorul pentru factorul de necroză tumorală) şi NGFR (receptorul pentru factorul de creştere a nervului) (3). Legarea încrucişată a Fas de către ligandul său natural, (FasL), sau de un agonist al anticorpilor anti-Fas induce moartea celulară prin apoptoză în celulele ţintă sensibile (3). Expresia Fas este larg răspândită în organism, molecula fiind prezentă pe suprafaţa limfocitelor B activate, a celulelor T (4,5), dar şi pe membranele altor tipuri celulare, cum sunt cele epiteliale şi mezenchimale (6).

FasL (CD95L) aparţine familiilor TNF şi NGF (factorii de necroză tumorală şi de creştere a nervului). Expresia sa a fost evidenţiată la nivelul limfocitelor T citotoxice şi al celulelor NK (celule efector ale sistemului imun) (4,7). Funcţiile fiziologice ale interacţiunii Fas/FasL recunoscute până în prezent au fost limitate la activitatea sistemul imun de îndepărtare a celulelor infectate viral sau care au suferit transformări, de eliminare a limfocitelor autoreactive şi de stopare a unui răspuns imun (4). În plus, FasL este esenţial pentru menţinerea privilegiului imun în anumite ţesuturi (testicul, ochi, ovar, uter) (8).

Studii recente au demonstrat că tumorile pot, de asemenea, exprima FasL (9, 10,11), ca manieră de constituire a unui situs imun privilegiat şi de eludare a unui răspuns imun, prin inducerea morţii prin apoptoză la nivelul efectorilor sistemului imun (12).

Scopul studiului prezent a fost investigarea expresiei moleculelor Fas şi FasL în 15 carcinoame mamare, ca posibil mecanism de eludare a răspunsului imun şi de inducere a fenomenului de toleranţă imună.

MATERIALE ŞI METODE

Lotul de studiu a fost reprezentat de 15 carcinoame mamare. Tabelul I prezintă distribuţia cazurilor în funcţie de statusul menopauzal şi cel ganglionar şi de tipul histologic tumoral.

Imunohistochimie. Investigarea expresiei celor două molecule s-a realizat pe secţiuni la parafină provenite din nodulii tumorali, printr-o tehnică în trei timpi.

După deparafinare, secţiunile au fost tratate pentru demascarea situsurilor antigenice, la 98°C, 20 de minute, în soluţie de demascare (DAKO Target Retrieval Solution). Au urmat incubări succesive cu anticorpii primari de şoarece anti-Fas uman (clona DX3 - DAKO, Denmark) şi, respectiv, anti-FasL uman (clona G247-4, Pharmingen - San Diego, USA), la 4°C, peste noapte, cu un anticorp secundar anti-şoarece biotinilat, 10 minute, la temperatura camerei şi cu complexul enzimatic streptavidină-peroxidază (LSAB - DAKO, Denmark), 10 minute, la temperatura camerei. Evidenţierea activităţii enzimatice s-a realizat cu diaminobenzidină (DAB/H_2O_2), 10-15 minute la temperatura camerei, urmată de contracolorare cu hematoxilină.

Pattern-ul de coloraţie în cazul Fas şi FasL este membranar, cu o difuză coloraţie citoplasmatică. Au fost considerate pozitive tumorile ale căror celule prezentau coloraţie membranară într-o proporţie de cel puţin 5% (fig. 1, 2). Totodată, am stabilit trei grade de apreciere a intensităţii coloraţiei: + (intensitate slabă), ++ (inten-

TABELUL I

Expresia Fas/FasL în lotul de studiu

		Nr. cazuri	**Tumora Fas-**	**Tumora Fas+**	**Tumora FasL-**	**Tumora FasL+**
Status menopauzal	Pre-menopauză	6	2	4	1	5
	Post-menopauză	9	5	4	3	6
Status ganglionar	N0	8	3	5	2	6
	N1	7	4	3	2	5
Tip histologic	C ductal invaziv bine diferenţiat (G1)	5	4	1	3	2
	C ductal invaziv moderat şi slab diferenţiat (G2-G3)	8	2	6	1	7
	C lobular *in situ*	1	0	1	0	1
	C mixt	1	1	0	0	1

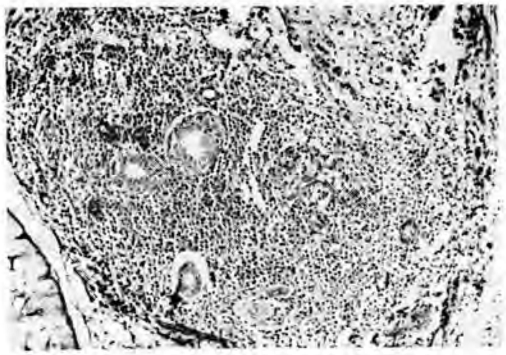


Fig 1. Expresia FasL într-un carcinom mamar evidenţiată prin imunohistochimie (x 200)

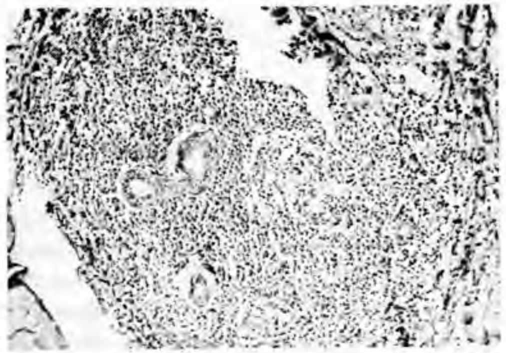


Fig. 2. Imunohistochimie pentru Fas într-un carcinom mamar. Se remarcă intensitatea slabă a coloraţiei (x200)

sitate medie) şi +++ (intensitate mare).

În paralel, o serie de secţiuni au fost supuse aceluiaşi protocol de lucru, cu excepţia primei etape de incubare, în care, anticorpii primari au fost înlocuiţi cu anticorpi irelevanţi din punct de vedere al specificităţii, ca şi control negativ al tehnicii utilizate.

REZULTATE

Rezultatele obţinute şi distribuţia lor în funcţie de parametri lotului de studiu şi ai tumorilor sunt prezentate în tabelul I.

Expresia moleculei Fas a fost evidenţiată în 8 din cele 15 tumori analizate (46,66%). Intensitatea coloraţiei pentru Fas a fost în general slabă (+), iar procentul de celule maligne pozitive a variat de la un caz la altul, înregistrând valori între 5 şi 90%. Analiza expresiei Fas în subgrupele lotului de studiu nu a permis asocierea acesteia cu nici unul dintre parametri cazurilor.

Expresia FasL a fost evidenţiată în 11 tumori mamare (73,33%). Intensitatea coloraţiei a fost crescută (++/+++) şi, similar expresiei Fas, tumorile s-au dovedit heterogene, prezentând procente diferite de celule FasL-pozitive (5%-90%). Am remarcat că din cele 11 tumori FasL+, 7 se înscriu în subgrupul carcinoamelor invazive moderat şi slab diferenţiate, asociere care ar sugera o posibilă corelaţie între expresia FasL şi un potenţial mai agresiv tumoral.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Într-un organism, moartea celulară prin apoptoză reprezintă un mecanism fiziologic, implicat în dezvoltarea normală şi în homeostazia tisulară normală (13). Activarea căilor morţii celulare programate joacă un rol major în toate fazele de dezvoltare şi remodelare a glandei mamare (14). Totodată, procesul apare spontan şi în ţesutul mamar neoplazic (15).

Apărarea anti-tumorală este asigurată în special de componenta celulară a sistemului imun. Principalele celule capabile să ucidă ţinte tumorale sunt limfocitele T citotoxice şi celulele NK (natural killer - ucigaşe natural). Studii numeroase au demonstrat că efectorii pot ucide ţinta prin două mecanisme distincte: primul este mediat de perforine în combinaţie sau nu cu granzimele, iar cel de-al doilea este inducerea apoptozei ţintei, mediată de o serie de sisteme moleculare, dintre care mai bine studiat este sistemul Fas/FasL (16).

Molecula Fas este exprimată constitutiv de foarte multe tipuri celulare, între care, limfocitele şi celulele epiteliale (4,6). Expresia Fas de către celulele tumorale reprezintă o manieră de îndepărtare a acestora de către efectorii sistemului imun (12). FasL are o expresie mai restrictată, el este prezent pe membrana celulelor efector, după activarea lor (7). În organism există, totuşi, şi alte tipuri celulare care exprimă constitutiv FasL, ceea ce crează aşa numitele "situsuri imune privilegiate" (8).

Studii recente au demonstrat că, în încercarea de a eluda răspunsul imun, celulele tumorale îşi reduc expresia moleculei Fas (10,17), sustrăgându-se în acest fel de la moartea prin apoptoză indusă de efectorii sistemului imun. Mai mult, unele dintre celulele maligne exprimă FasL, ca manieră de contraatac asupra celulelor efector şi de creare a unor situsuri imune privilegiate (18,19).

Rezultatele studiului prezent evidenţiază că numai jumătate din cazurile de carcinoame mamare luate în studiu (8 din 15) exprimă molecula Fas, ceea ce ar pleda pentru strategia de evitare a morţii prin apoptoză de către celulele tumorale. Mai mult, intensitatea slabă a coloraţiei în cazurile Fas+ ar sugera nivele scăzute de expresie ale moleculei, ceea ce ar putea contribui la scăderea "sensibilităţii" tumorilor la moartea prin apoptoză. Nu am putut stabili nici o asociere importantă între expresia moleculei Fas şi vreunul dintre parametrii lotului de studiu sau vreo caracteristică a tumorilor.

Expresia moleculei FasL a fost evidenţiată, în studiul nostru, în 11 din cele 15 carcinoame mamare investigate, (73,34%), argument important în susţinerea ipotezei "situsului imun privilegiat" la nivelul tumorilor maligne. Deşi analiza statistică nu a evidenţiat corelaţii semnificative între expresia FasL şi parametrii lotului de studiu sau ai tumorilor, totuşi trebuie să atragem atenţia asupra cazurilor de carcinom invaziv. Din cele 8 cazuri de carcinom invaziv moderat şi slab diferenţiat (G2/G3), 7 au exprimat FasL. Faptul că gradul scăzut de diferenţiere celulară pare să se asocieze mai degrabă cu prezenţa moleculei FasL poate fi înţeles, dacă privim această caracteristică ca aspect asociat unui grad mai mare de agresivitate tumorală. Expresia FasL reprezintă o achiziţie avantajoasă pentru supravieţuirea tumorii. Prezenţa sa pe membrana celulei tumorale îi conferă acesteia capacitatea de a induce apoptoza în celulele Fas+, acestea putând fi celule maligne, limfocite T care infiltrează tumora (ceea ce favorizează "toleranţa imună") sau celule stromale, acest lucru facilitând migrarea celulelor tumorale şi intensificând potenţialul lor invaziv (11).

Expresia moleculei FasL în carcinoamele mamare, însoţită de pierderea sau scăderea expresiei Fas conferă tumorilor avantajul eludării răspunsului imun anti-tumoral, dar şi posibilitatea de a lupta împotriva sistemului imun, rezultatul acestui "contraatac" fiind depleţia limfocitelor anti-tumorale. Importanţa FasL în evadarea imună a cancerului mamar este sugerată de prevalenţa crescută a expresiei sale în tumorile examinate.

Unul dintre obiectivele de viitor ale terapiei în cancer ar putea fi îndepărtarea tumorilor prin inducerea "sensibilităţii" lor la moartea prin apoptoză.

BIBLIOGRAFIE

1. Earnshaw WC, Martins LM, Kaufmann SH. Mammalian caspases : structure, activation, substrates and functions during apoptosis. *Annu Rev Biochem* 1999 ; 68 : 383-424.
2. Aguda BD, Algar CK. A structural analysis of the qualitative networks regulating the cell cycle and apoptosis. *Cell Cycle* 2003 ; 2 (6) : 538-544.

3. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997 ; 88 (3) : 355-365.
4. Suda T, Hashimoto H, Tanaka M, Ochi T, Nagata S. Membrane Fas ligand kills human peripheral blood T lymphocytes and soluble Fas ligand blocks the killing. *J Exp Med* 1997 ; 186 (12) : 2045-2050.
5. Suda T, Nagata S. Why do defects in the Fas-Fas ligand system cause autoimmunity? *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 (6Pt2) : S97-101.
6. Leithäuser F, Dhein J, Mechtersheimer G, et al. Constitutive and induced expression of APO-1, a new member of the nerve growth factor/tumor necrosis factor receptor superfamily, in normal and neoplastic cells. *Lab Invest* 1993 ; 4 : 415-429.
7. Kondo T, Suda T, Fukuyama H, Adachi M, Nagata S. Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis. *Nat Med* 1997 ; 3 (4) : 409-413.
8. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995 ; 270 (5239) : 1189-1192.
9. Ungefroren H, Voss M, Jansen M, Roeder C, Henne-Bruns D, Kremer B, Kalthoff H. Human pancreatic adenocarcinoma express Fas and Fas ligand yet are resistent to Fas-mediated apoptosis. *Cancer Res* 1998 ; 58 (8) : 1741-1749.
10. Walker PR, Saas P, Dietrich PY. Tumor expression of Fas ligand (CD95L) and the consequences. *Curr Opinion Immunol* 1998 ; 10 (5) : 564-572.
11. Mullauer L, Mosberger I, Grusch M, Rudas M, Chott A. Fas ligand is expressed in normal breast epithelial cells and is frequently up-regulated in breast cancer. *J Pathol* 2000 ; 190 : 20-30.
12. Zeytun A, Hassuneh M, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Fas-Fas ligand-based interactions between tumor cells and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes : a lethal two-way street. *Blood* 1997 ; 90 (5) : 1952-1959.
13. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972 ; 26 (4) : 239-257.
14. Humphreys RC, Krajewska M, Krnacik S et al. Apoptosis in the terminal endbud of the murine mammary gland : a mechanism of ductal morphogenesis. *Development* 1996 ; 122 (12) : 4013-4022.
15. Bodis S, Siziopikou KP, Schnitt SJ, Harris JR, Fisher DE. Extensive apoptosis in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996 ; 77 (9) : 1831-1835.
16. Kagi D, Ledermann B, Burki K, Zinkernagel RM, Hengartner H. Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo. *Annu Rev Immunol* 1996 ; 14 : 207-232.
17. Bargou RC, Daniel PT, Mapara MY et al. Expression of the bcl-2 gene family in normal and malignant breast tissue : low bax-alpha expression in tumor cells correlates with resistance towards apoptosis. *Int J Cancer* 1995 ; 60 (6) : 854-859.
18. von Reyher U, Strater J, Kittstein W, Gschwendt M, Krammer PH, Moller P. Colon carcinoma cells use different mechanisms to escape CD95-mediated apoptosis. *Cancer Res* 1998 ; 58 (3) : 526-534.
19. Shiraki K, Tsuji N, Shioda T, Isselbacher KJ, Takahashi H. Expression of Fas ligand in liver metastases of human colonic adenocarcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 (12) : 6420-6425.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

IMPLICAŢII ALE CANALELOR DE CALCIU DE TIP L ÎN CONTRACŢIA MUŞCHIULUI NETED AORTIC RELEVATE DE DINAMICA POTENŢIALULUI MEMBRANAR ŞI FORŢEI ACTIVE

D.N. Şerban, Ionela Lăcrămioara Şerban, Gh. Petrescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziologie

L-TYPE CALCIUM CHANNELS INVOLVEMENT IN AORTIC SMOOTH MUSCLE CONTRACTION AS REVEALED BY MEMBRANE POTENTIAL AND ACTIVE FORCE DYNAMICS (Abstract) : Membrane potential (MP) is essential in smooth muscle (SM) contractile activity, mainly by its effect upon L-type Ca^{2+} channels. We simultaneously recorded SM isometric tension and MP in de-endothelised rat aorta rings and examined their submaximal activation by K^+, norepinephrine (NE) or phenylephrine (PHE) and the influence of methoxyverapamil (D600). K^+-induced contraction strictly correlated with depolarization, while faster contractions induced by NE or PHE started and peaked with a less depolarized membrane. D600 completely relaxed K^+ or NE contracted rings, time-correlated with full repolarization, but partially relaxed PHE-contracted rings, with partial repolarization, which did not precede relaxation. The observed MP and force dynamics support known mechanisms of action of the drugs used. L-type channels participate in the depolarizing and contractile effect of NE, as opposite to their minor involvement in the effects of PHE. **Key words** : RAT AORTA, SMOOTH MUSCLE, MEMBRANE POTENTIAL, L-TYPE CALCIUM CHANNELS, D600, NOREPINEPHRINE, PHENYLEPHRINE, ADRENOCEPTORS

Potenţialul membranar (PM) este un factor esenţial în activitatea contractilă a muşchiului neted (MN), mai ales prin condiţionarea probabilităţii de deschidere (p_o) a canalelor de Ca^{2+} de tip L (Ca_L). În diverse condiţii de stimulare Ca_L sunt o cale importantă pentru creşterea Ca^{2+} citosolic (Ca_c), în cadrul mecanismului contractil principal, bazat pe activarea Ca^{2+}-calmodulin-dependentă a kinazei lanţului uşor al miozinei. Inafară de modularea unor mecanisme contractile auxiliare şi a sensibilităţii la Ca^{2+} a interacţiunii actină-miozină, agenţii contractanţi şi relaxanţi influenţează Ca_c prin intermediul a multiple fluxuri de Ca^{2+} plasmalemale şi reticulare. In acest context modularea Ca_L de către PM reprezintă un mecanism important, iar relaţia forţă-PM o caracteristică funcţională de bază a MN (1,2,3). Inelul de aortă de şobolan a fost folosit încă de la primele evaluări ale PM în MN vascular (4,5), dar există relativ puţine date privind PM si relatia sa cu activitatea contractilă la acest nivel. Pe de altă parte, semnalizarea prin adrenoceptori în MN este complexă si partial cunoscută (6). In cadrul unor studii asupra activităţii contractile la nivel aortic induse prin creşterea K^+ extracelular sau activarea α adrenoceptorilor (7,8,9,10,11) am examinat anterior (7) participarea Ca_L la contracţia produsă de noradrenalină (NA) si fenilefrină (FEN). Pentru a aprofunda aceste cercetări, am asimilat tehnica de monitorizare simultană a forţei izometrice şi a PM în cadrul acestui prim studiu, în care am urmărit dinamica acestor parametri ca răspuns la NA, FEN sau creşterea masivă a K^+ extracelular, precum şi influenta blocării Ca_L de către metoxiverapamil (D600) în aceste condiţii.

MATERIAL ŞI METODĂ

Aorta toracică excizată de la sobolani Wistar masculi adulţi (200 g, sacrificaţi prin decapitare) a fost plasată în soluţie salină fiziologică (SSF) la 4°C, cu următoarea compoziţie (mM): NaCl 118; KCl 4,7; $CaCl_2$ 2,52; $MgSO_4$ 1,64; $NaHCO_3$ 24,88; KH_2PO_4 1,18; glucoză 5,55, plus guanetidină 0,01 mM, pentru a evita efectele neurogene (9). Aorta a fost secţionată transversal în inele de Î2 mm lăţime, care au fost de-endotelizate mecanic, fapt confirmat prin incapacitatea inelului precontractat cu 0,01 mM FEN de a se relaxa ca răspuns la 0,01 mM carbacol. Inelul montat pe fire de oţel inoxidabil într-un miograf orizontal (Dual 500, JP Trading, DK) a fost echilibrat timp de 90' sub o tensiune pasivă de 2 g, cu spălare la fiecare 30' prin înlocuirea mediului cu SSF proaspătă. SSF a fost barbotată cu $95\%O_2+5\%CO_2$ (pH= 7,2-7,4) şi menţinută la 37° C (Julabo U3, Juchheim Labortechnik, DE). Miograful si amplificatorul pentru microelectrozi (Axoprobe 1A, Axon Instruments, US) au fost conectate la computer prin convertor analog-digital (Duo 18, WPI, US).

Am utilizat microelectrozi de tip Ag/AgCl (40-60 MW) confecţionaţi din tuburi capilare (diametre 1/0,9 mm) de sticlă aluminosilicată (GC100-10, Clark, UK), efilate cu ajutorul unui trăgător vertical, umplute cu soluţie KCl 3M si montate pe suport special (HS-2A, Axon Instruments, US). Electrodul a fost introdus intracelular cu ajutorul unui micromanipulator (M3301, WPI, US), fapt indicat de o deflexiune negativă amplă şi bruscă a înregistrării, urmată de mici fluctuaţii (< 10 mV; < 1'), şi apoi de stabilitate (< 2 mV; 5'), aspecte clasice (12) descrise pentru debutul înregistrării PM de repaus în MN vascular. PM de repaus a fost urmărit în 3 celule diferite în fiecare inel. La 5' după a treia penetrare s-a aplicat NA 0,01 mM, FEN 0,01 mM sau K^+ 40 mM, electrodul fiind menţinut intracelular până la înscrierea pentru 10' a unui platou contractil, apoi retras, cu revenire la zero (± 2 mV). Cu un nou electrod a fost înregistrat PM în alte 2 celule, timp de câte 5' în cursul platoului contracţiei, ultima înregistrare fiind continuată sub efectul D600 0,1 mM. După 10' platou de relaxare s-a aplicat un protocol similar de penetrare multiplă cu un al treilea electrod. Preparatele provin de la animale diferite în cadrul fiecărei serii (n=6), alocarea s-a făcut aleator, iar inelele au fost montate după max. 6 h de păstrare în SSF la 4 °C. Platourile de tensiune izometrică au fost stabile (± 2 %) pe durata protocolului de insertie multiplă (total 15' în fiecare caz). Flexibilitatea vârfului a permis monitorizarea simultană a PM şi tensiunii izometrice în condiţii de stimulare, aspect discutat în studii clasice (12). Deflexiunea pozitivă bruscă şi susţinută a fost considerată artefact de origine mecanică, experimentul fiind anulat (n=8; rată de succes 70%).

Sărurile pentru prepararea SSF au fost din categoria pentru analiză (Reactivul, RO), iar celelalte substanţe din categoria pentru cercetare (Sigma, US). Prelucrarea datelor s-a efectuat off-line (Origin, Microcal Software, US): PM a fost exprimat ca atare (mV), iar forţa activă a fost normalizată (%) faţă de maximul contracţiei respective; pentru platourile mecanice PM a fost mediat pentru 60" înainte de intervenţie, iar pentru dinamică s-a aplicat metoda cursorului; datele (medie ± DS) sunt testate statistic (Student; valori grupate).

REZULTATE

În seriile dinamice PM de repaus nu diferă semnificativ (n=6; p>0,1) de evaluarea globală, 50,7±1,8 mV (n=54; penetrări stabile, în absenţa agenţilor testaţi). Intr-o serie separată PM de repaus a fost similar (-48,8±1,9 mV; n=6; p>0,1) şi stabil (deflexiune maximă per înregistrare de 1,8±0,6 mV faţă de media primelor 10' de înregistrare; n=6), pe o durată egală cu maximum de menţinere intracelulară în intervenţiile farmacologice (30'). Nu au fost detectate potentiale de actiune sau oscilante în repaus mecanic sau în activitate. Contracţia submaximală (7,8,10) indusă de K^+ 40 mM (fig. 1) s-a declanşat la -41,2±2,1 mV (depolarizare; n=6; p<0,01) şi a atins nivelul maxim la -14,2±4,1 mV (n=6), nivel menţinut ulterior (-13,9±1,5 mV; n=18; p>0,1). Pentru NE si FEN valorile au fost de -48,5±3,1 mV si -48,8±3,5 mV; contracţii declanşate fără depolarizare (n=6; p>0,1), respectiv -25,1±2,5 mV si -27,2±3,8 mV; depolarizări inferioare faţă de efectul K^+ (n=6; p<0,01). In platoul contracţiei induse de FEN (fig. 1A) depola-

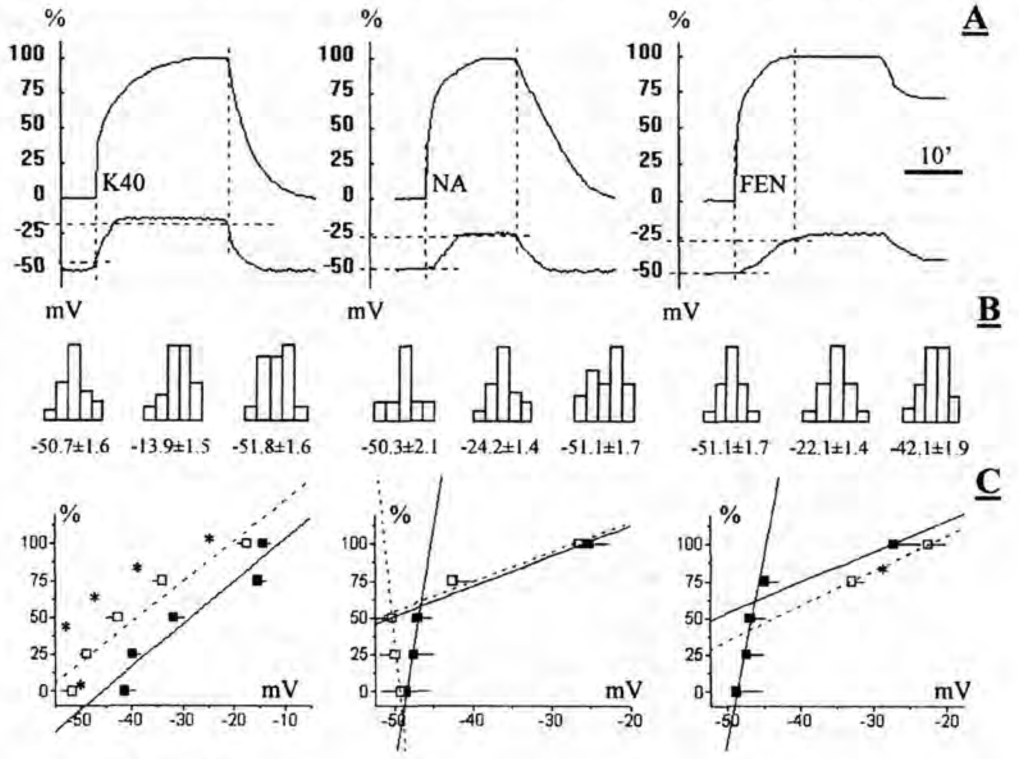


Fig. 1. Relaţia dinamică dintre forta izometrică activă (%) şi potenţialul membranar (mV) în muşchiul neted aortic la şobolan sub acţiunea K^+ (40 mM; grupul din stânga), noradrenalinei (NA; 0,01 mM; grupul din mijloc) sau fenilefrinei (FEN; 0,01 mM; grupul din dreapta) şi efectul metoxiverapamilului (D600; 0,1 mM) administrat după 10' de platou contractil. Primul rând (A) prezintă înregistrări individuale prelucrate off-line. Liniile punctate indică PM corespunzător declansării sau saturării efectelor mecanice. Au fost înlăturate porţiunile din timpul protocolului de penetrare multiplă (vezi metoda), ale cărui rezultate sunt prezentate numeric (medie ± SD; n=18 în fiecare caz; 3 celule x 6 experimente) si în histograme plasate în dreptul platoului corespunzător al forţei (B). Diagramele din rândul de jos (C) prezintă relaţia forţă-PM în cursul contractiei (pătrate pline, linie continuă) induse de K^+ (stânga), NA (mijloc) sau FEN (dreapta) şi al relaxării induse de D600 (pătrate goale, linie punctată, *p<0,01); forţă activă normalizată (%) si PM corespunzător temporal (medie ±SD; n=6 în fiecare caz)

rizarea a continuat pentru Î10', atingând -22,4±3,6 mV (n=18; p<0,01), pe când în cazul NA depolarizarea a fost completă înainte de atingerea maximului contractiei. Nu au existat celule ne-depolarizate de FEN, ca în studii asupra arterelor mici (12). In cazul K$^+$ debutul depolarizării precede pe cel al contracţiei, pe când contracţiile rapide induse de NA şi FEN se apropie deja de 50% când debutează depolarizarea (fig. 1A).

În cazul contracţiei cu K$^+$ relaxarea indusă de D600 (n=6) a debutat imediat după începutul repolarizării (-17,4±2,1 mV; n=6; p<0,01) şi a fost completă la Î5' după restabilirea PM de repaus (-51,5±2,6 mV; p>0,1), menţinut în continuare (-51,8±1,6 mV; n=18; p>0,1). In cazul precontracţiei cu NE relaxarea s-a declanşat la un PM de -26,4±1,8 mV (n=6), şi a fost completă la Î15' după atingerea PM de repaus (-49,3±2,5 mV; n=6; p>0,1), menţinut ulterior (-51,1±1,7 mV; n=18). În schimb, în preparatul precontractat cu FEN (n=6), relaxarea a fost lentă şi parţială, iar repolarizarea a fost în întregime întârziată cu Î30". Valorile PM corespunzătoare declanşării şi saturării efectului relaxant au fost de -22,5±2,4 mV, respectiv -39,3±2,9 mV (n=6), menţinut ulterior la -42,1±1,9 (n=18), membrana fiind în general mai puţin polarizată (p<0,01) faţă de efectul D600 în precontracţia cu K$^+$ sau NA. Diagrama dinamică forţă-PM (fig. 1C) evidenţiază particularităti legate de agentul contractant. In cazul K$^+$ relatia este liniară (r>0,9), iar pentru stimularea adrenoceptorilor ea este bifazică (p<0,01; r>0,9 pentru fiecare din domeniile de corelatie), astfel că în domeniul contractil superior se produc modificări mari de PM însotite de modificări modeste de tensiune activă.

DISCUŢII

Cuplarea electromecanică strânsă este o caracteristică generală a MN. Cu toate acestea, multiple căi de semnalizare alternative, auxiliare şi modulatoare au efect asupra Ca_c sau direct asupra tensiunii mecanice, astfel că relaţia forţă-PM prezintă diferenţe considerabile în funcţie de specie, teritoriul vascular şi agentul vasoactiv. Există relativ puţine studii privind efectul substanţelor bioactive asupra PM în MN şi numai în unele este monitorizată şi forţa. Si mai puţine cercetări au fost efectuate în absenţa endoteliului. Acesta influenţează complex PM miocitar, fapt observat si în aorta de şobolan, atât în repaus, cât şi după stimularea cu K sau NA (13). In studiul de faţă PM de repaus a prezentat valori similare cu cele descrise de alţi autori în MN aortic la şobolan (13-17). Intr-un singur studiu s-au evidenţiat mici fluctuaţii ale tensiunii bazale şi PM de repaus, ce dispar la blocarea Ca_L (14), aspect neconfirmat aici. Există observaţii privind efectul asupra PM în MN aortic de şobolan exercitat de NA (13) sau FEN (15). Efectele celor doi α agonişti au fost examinate comparativ în unele vase, inclusiv de la şobolan (16), dar nu la nivel aortic sau în artere mari. Efectul blocanţilor Ca_L asupra PM din MN vascular în condiţii de activare a α adrenoceptorilor a fost studiat la şobolan în artere mezenterice de rezistenţă (12) şi în artera caudală (16), precum şi în aorta de iepure (18), dar nu a fost examinat în aorta de şobolan, pentru care există doar observaţii privind efectul verapamilului asupra PM în preparatul precontractat cu K$^+$ (17).

Nu am identificat un studiu anterior care să analizeze relaţia PM-forţă în dinamica răspunsului MN la agenţi vasoactivi, dar există numeroase date prezentate ca diagrame de activare staţionară. În cazul K$^+$ relaţia statică este liniară (1-3,12), aspect prezent şi în dinamica răspunsului contractil sau relaxant (fig. 1C; r>0,9). În cazul altor stimuli relaţia statică are aspect sigmoid, observabil şi în cazul analizei dinamice efectuate pentru NA şi FEN (fig. 1C).

---

agonist;

- Inhibă retracţia cheagului;
- Diminuează statusul procoagulant al plachetei;
- Efect dezagregant şi litic asupra cheagului;
- Se leagă atât de plachete activate cât şi neactivate (unele cu afinitate diferită);
- Nu afectează adezivitatea plachetară mediată de GPIb;
- Nu interferă cu funcţia secretorie la plachetele circulante dar nu şi la cele care au aderat prin intermediul fvW;

Ticlopidina, un compus de sinteză cu structură tienopiridinică, are acţiune marcată de inhibare a funcţiei plachetare. Efectul se datoreşte împiedicării expunerii receptorilor membranari plachetari GPIIb/IIIa şi/sau blocării acestora ceea ce nu mai permite fibrinogenului să se fixeze de plachete şi să realizeze punţile interplachetare din cheagul sanguin. Substanţa acţionează prin blocarea receptorului pentru ADP cuplat cu proteină Gi de pe membrana plachetară. Trombocitul are două tipuri de receptori purinergici P_2Y pe suprafaţa membranei. Receptorii P_2Y_1, cuplaţi cu proteine Gi, după activarea lor de către ADP determină scăderea concentraţiei de AMPc din celulă prin inhibarea activităţii adenilciclazei (16). Daniil şi colab. 1998 (8) susţin existenţa a trei tipuri de receptori purinergici plachetari dintre care numai un tip este blocat de ticlopidină iar Jin şi Kunapuli (16) susţin că activarea a două din aceste tipuri de receptori este esenţială pentru agregarea plachetară indusă de ADP. Există posibilitatea, susţinută de Magerus şi Tollefsen (17) ca ticlopidina să fie de fapt un promedicament şi la nivel plachetar să acţioneze un metabolit al acesteia produs prin acţiunea citocromului P_{450} hepatic. Acţiunea este slabă *in vitro* dar intensă *in vivo* probabil datorită bioactivării ticlopidinei prin metabolizare, în organism. În condiţii clinice efectul apare după 2-3 zile de tratament. Funcţionalitatea fiziologică a trombocitelor revine după câteva zile de la oprirea medicaţiei. Pentru dozele mari este necesar controlul timpului de sângerare eventual al agregării plachetare (induse de ADP, măsurare fotometrică).

Tirofibranul inhibă funcţia plachetară prin blocarea receptorilor membranari glicoproteici IIb/IIIa. Substanţa de bază este derivatul unui component al unui venin de şarpe african. Preparatul comercial Agrrastat$^{(R)}$ este utilizat în terapia sindroamelor acute coronariene în special în angina instabilă şi în infarctul de miocard nonQ. Este în curs de evaluare terapeutică şi în alte afecţiuni arteriale tromboembolice (18).

Abciximab ReoPro$^{(TM)}$ (7E3 este un anticorp monoclonal anti GPIIbIIIa); este non imunogenic iar trialuri extinse au dovedit eficacitatea sa în special în prevenţia restenozei după angiplastie coronariană (19,20).

Alte antiintegrine, cu adminiostrare orală şi structură chimică diversă se află în curs de evaluare: Xemlofiban$^{(R)}$, Lamofiban$^{(R)}$, Lotrifiban$^{(R)}$, studiul BRAVO, (21), Lefradafiban$^{(R)}$, Orbifiban$^{(R)}$, OPUS TIMI 16 (22), Sirofiban$^{(R)}$, SYMPHONY (23).

Antiintegrinele GPIIbIIIa reprezintă o clasă largă de compuşi. Mecanismul principal de acţiune este cel descris anterior dar există mai multe clase de compuşi, unii în curs de evaluare clinică sau experimentală care diferă din punct de vedere al structurii chimice (anticorpi monoclonali, peptide analogi RGD, non peptide), după modul de administrare (oral, intravenos, nasal), după cum acţionează asupra plachetelor activate sau neactivate şi după durata de acţiune. De remarcat este posibilitatea folosirii lor atât ca terapie de prevenţie secundară cât şi în urgenţă.

Unii autori (24) clasifică medicaţia antiplachetară în trei generaţii:

A). Prima generaţie :

Aspirina,

Dipiridamolul,

Sulfinpirazona,

Tienopiridinele (Ticlopidina şi Clopidogrelul)

B). A doua generaţie : antagoniştii GPIIbIIIa

C). A treia generaţie :

inhibitorii interacţiunii vWf-GPIb

inhibitorii interacţiunii colagen-plachete

inhibitori ai activării plachetului de către trombină

eliberatori de oxid nitric cu acţiune antiplachetară

Între antiplachetarele noi (întâlnite uneori sub denumirea de „a treia generaţie") şi care încă nu dispun momentan de studii clinice concludente menţionăm :

1). Inhibitori ai interacţiunii factorului von Willebrand (vWf) - glicoproteina GPIb

F(ab)$_2$ din anticorpul monoclonal 6B4

Anticorpul monoclonal AgVW$_2$

Acidul aurintricarboxilic

Unele flavonoide

2). Substanţe donatoare de NO cu acţiune antiplachetară

Nitroaspirina

Peptidul RGD eliberator de oxid nitric (7)

3). Inhibitori ai activării plachetului de către trombină

Anticorpii anti PAR$_1$

Antagonişti peptidici ai receptorului PAR$_1$. PAR (Protease activating receptor) sunt receptorii membranari activaţi de proteaze şi implicaţi în agregarea plachetară.

Trombostatina.

4). Inhibitori ai interacţiunii dintre colagen şi plachete

anticorpi anti glicoproteina GP$_{VI}$ (25)

substanţe naturale : pallidina, monbatina, LASS (leach antiplatelets protein)

În concluzie, studierea efectului antiagregant al diferitelor droguri antiplachetare în clinică demonstrează următoarele :

- Aspirina inhibă agregarea plachetară la acid arahidonic în concentraţii micromolare (IC$_{50}$ = 5-10μM),
- Ticlopidina şi clopidogrelul sunt mai eficiente in cazul agoniştilor de tipul ADP sau colagen decât a altora,
- Inhibitorii trombinei sunt foarte eficienţi în cazul agregării induse de trombină,
- Antagoniştii de receptori GPIIbIIIa sunt eficienţi impotriva agregării induse de orice agonist.
- Dezvoltarea pe viitor a terapiei antiplachetare trebuie să includă asociatii de substanţe cu moduri diferite de acţiune, inhibitori de trombină non-peptidici, sau inhibitori de factor Xa cu acţiune îndelungată, heparine cu greutate moleculară joasă, aspirină plus clopidogrel, şi antagonişti ai GPIIbIIIa dar şi combinarea agenţilor antiplachetari cu anticoagulante orale (care pot modifica simultan funcţia plachetară şi producerea de fibrină) precum şi asocierea cu medicamentel hipocolesterolemiante, asociere benefică în oprirea lanţului patogen al aterosclerozei. Optimizarea eficacităţii şi siguranţei acestor combinaţii reprezintă însă obstacolul greu de depăşit.

BIBLIOGRAFIE

1. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001.
2. Ghooi RB, Thatte SM, Joshi P. The mechanism of action of aspirin - is there anything beyond cyclo-oxygenase? . *Med Hypotheses*1995 ; 44 (2) : 77-80.
3. Klee A, Seiffge D. Evaluation of pulmonary accumulation of 5'Chromium-labbeled rat platelets intravenous following application of ADP and collagen. *Thromb Haemostas* 1991, 65 : 588.
4. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1287-1294.

5. Stroescu V. *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Ed. a VI-a. Bucureşti : Ed. Medicală, 1998.
6. Blut H, Fret HRL, Jorddens FH, Herman AG. Dipyridamole potentiates the anti-aggregating and vasodilatator activity of nitric oxide. *Eur j Pharmacol* 1991 ; 199 : 1-8.
7. Gurevitz O, Eldar M, Skutelsky E, Tamarin I, Shenkman B, Eskaraev R, Castel D, Loscalzo J, Inbal A. S-nitrosoderivative of a recombinant fragment of von Willebrand factor (S-nitroso-AR545C) inhibits thrombus formation in guinea pig carotid artery thrombosis model. *Thromb Haemost 2000*; 84 (5) : 912-917.
8. Daniel JL, Dangelmaier C, Jin J, Ashby B, Smith JB, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP induced activation. Evidence of three distinct ADP receptors on human platelets. *J Biol Chem* 1998 ; 27 : 2024-2029.
9. Schror K. Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc Med* 1998 ; 3 : 247-251.
10. Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al. Platelet-Active Drugs : The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001 ; 119 : 39S-63S.
11. Nechifor M .*Lipoxine, hepoxiline şi izoprostani*. Iaşi : Ed. Polirom, 1996.
12. Nechifor M. *Prostaciclina şi tromboxanii*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1995.
13. Terashita Z, Nagaoka A. Inhibition of platelet aggregation by idebenone and the mechanism of the inhibition. *Clin Pharmacokinet* 1995 ; 29 : 110-129.
14. Maree A., Fitygerald D., Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes, *Haematologica* 2001 ; 86 : 45-48.
15. Peter K, Schwarz M, Ylanne J, Kohler B, Moser M, Nordt T, Salbach P, Kubler W, Bode C. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (IIbbeta3) inhibitors. *Blood* 1999 ; 92 : 3240-3249.
16. Jin J, Kunapuli SP. Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP induced platelet aggregation. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8030-8074.
17. Majerus PW, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic and antiplatelet drugs. In : Hardiman JG editor. *Goodman Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, Chicago, San Francisco : McGraw-Hill, 2002, 1519-1538.
18. Quinn M, Deering A, Stewart M, Cox D, Foley B, Fitzgerald D. Quantifying GPIIb/IIIa receptor binding using two monoclonal antibodies. Discriminating abciximab and small molecular weight antagonists. *Circulation* 1999 ; 99 : 2231-2238.
19. Fabre JE, Nguyen JE, Athirakul K, et al. Activation of the murine EP3 receptor for PGE2 inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 603-610.
20. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor ; blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation : the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1915-1924.
21. Topol EJ, Easton JD, Amarenco P, et al. Design of the blockade of the glycoprotein IIb/IIIa receptor to avoid vascular occlusion (BRAVO) trial. *Am Heart J* 2000 ; 139 : 927-933.
22. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUSTIMI 16) trial. *Circulation* 2000 ; 102 : 149-156.
23. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Qwave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in Newby LK. Long-term oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism with sibrafiban after acute coronary syndromes : study design of the sibrafiban versus aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes (SYMPHONY) trial. Symphony Steering Committee. *Am Heart J* 1999 ; 138 : 210-218.
24. Gresele P, Agnelli G. Novel approaches to the treatment of thrombosis. *Trends Pharmacol Sci* 2002 ; 23 : 25-32.
25. Shinya G, Noriko T, Shunnosuke H, Morio A, Kumi K, Hiroshi T. Involvement of Glycoprotein VI in Platelet Thrombus Formation on Both Collagen and von Willebrand Factor Surfaces Under Flow Conditions. *Circulation* 2002 ; 106 : 266.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

SEMNIFICAŢIA EXPRESIEI SISTEMULUI MOLECULAR Fas/FasL ÎN CANCERUL MAMAR

Corina Cianga[1], P. Cianga[2], Laurette Cozma[3], C. Diaconu[4], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina Imunologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina Imunologie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi
4 Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
Clinica a III-a Chirurgie

THE SIGNIFICANCE OF Fas/FasL MOLECULAR SYSTEM IN BREAST CANCER (Abstract): Fas (CD95/APO-1) and its natural ligand, FasL, are molecules expressed on cellular membranes, being involved in the induction of programmed cells death or apoptosis. Recently, it has been shown that malignant cells originating from solid tumors tend to inhibit the expression of Fas, as an escape mechanism from the immune cells' atack and to express FasL, as a counterstrike mechanism against the immune effector cells. The purpose of this study was to investigate, by immunohistochemistry, the presence of Fas and FasL in 15 breast carcinomas and to establish possible associations between the expression of these molecules and the histological type and gradding of the tumors. Our results showed that 7 breast tumors have lost the expression of Fas and 11 tumors were positive for the Fas-ligand expression, important arguments for the mechanisms of immune escape and tolerance induction. Furthermore, 7 of the 11 FasL+ tumors were poorly differentiated invasive ductal carcinomas, suggesting a possible association between FasL expression and tumor agressivity. **Key words**: APOPTOSIS, BREAST CANCER, Fas/FasL, IMMUNE PRIVILEGE, TOLERANCE

Apoptoza (moartea celulară programată) este un proces activ, declanşat de stimuli fiziologici sau patologici, care are la bază reacţii biochimice în cascadă, ce presupun activarea succesivă a unor proteaze, numite caspaze. Acest proces are drept rezultate activarea unei endonucleaze, fragmentarea ADN-ului şi a elementelor citoplasmatice, şi, în final, distrugerea celulei şi fragmentarea ei în corpi apoptotici (1,2). Dintre moleculele membranare care pot declanşa cascada caspazelor, cele mai bine studiate sunt Fas şi ligandul său FasL.

Fas (CD95/Apo-1) este un receptor membranar care aparţine familiilor TNFR (receptorul pentru factorul de necroză tumorală) şi NGFR (receptorul pentru factorul de creştere a nervului) (3). Legarea încrucişată a Fas de către ligandul său natural, (FasL), sau de un agonist al anticorpilor anti-Fas induce moartea celulară prin apoptoză în celulele ţintă sensibile (3). Expresia Fas este larg răspândită în organism, molecula fiind prezentă pe suprafaţa limfocitelor B activate, a celulelor T (4,5), dar şi pe membranele altor tipuri celulare, cum sunt cele epiteliale şi mezenchimale (6).

FasL (CD95L) aparţine familiilor TNF şi NGF (factorii de necroză tumorală şi de creştere a nervului). Expresia sa a fost evidenţiată la nivelul limfocitelor T citotoxice

---

Am aplicat însă regresia liniară pe domenii de variaţie, deoarece porţiunea iniţială a sigmoidei ar fi o extrapolare pentru $PM<-50$ mV, reprezentând o hiperpolarizare a membranei, ce nu apare sub acţiunea agenţilor studiaţi aici. Pe de altă parte, mecanismele de modificare si mentinere a fortei active sunt diferite (1-3), astfel că este de aşteptat ca relaţia dinamcă forţă-PM să fie diferită în cursul contracţiei rapide iniţiale faţă de trecerea ulterioară, din ce în ce mai lentă, spre un nivel de contracţie stabil. In cazul K^+ relaxarea indusă cu D600 se însoţeşte de o deplasare spre stânga a relaţiei forţă-PM, fapt ce ar indica o influentă mai puternică a blocării Ca_L asupra PM decât asupra fortei. De fapt repolarizarea precede relaxarea, adică PM urmăreşte mai rapid decât forta activitatea Ca_L, relaxarea presupunând o inertie de decuplare biochimică excitatie-contractie. Datele de microelectrofiziologie din acest studiu completează observaţiile noastre anterioare (7), susţinând faptul că NE utilizează Ca_L în dezvoltarea şi menţinerea contracţiei, în corelaţie cu efectul său depolarizant, în timp ce în cazul FEN cei doi parametri sunt disociaţi temporal, iar participarea Ca_L este redusă.

Depolarizarea MN aortic de şobolan determinată de NA 100 nM (13) este corespunzător mai mică decât cea produsă de 0,01 mM NA (fig 1B), iar efectul depolarizant al FEN 0,01 mM (fig. 1B) este similar cu cel descris în alt studiu (15). Depolarizarea MN de către NA în paralel cu dezvoltarea forţei de contracţie a fost descrisă în aorta de iepure (18). In carotida de iepure FEN induce o depolarizare net pronunţată şi rapidă, vizibil premergătoare răspunsului contractil (19). Valori dinamice ale PM miocitar pentru declanşarea contracţiei şi atingerea amplitudinii maxime au fost notate pentru artera caudală de şobolan (20) stimulată cu 40 mM K^+ sau NA 0,01 mM precum şi în artere mezenterice de rezistenţă de şobolan (12) stimulate cu NA 0,01 mM. Rezultatele sunt comparabile cu cele descrise aici pentru preparatul aortic şi agenţii contractanţi respectivi. Verapamilul blochează efectul depolarizant al K^+ în aorta de şobolan (17), în concordantă cu participarea Ca_L la efectul depolarizant, conform dependentei lor de voltaj. Datele noastre confirmă acest aspect pentru derivatul D600 şi evidenţiază efectul repolarizant al acestuia în preparatul precontractat cu NA şi FEN, dar necorelat temporal cu relaxarea în al doilea caz (fig. 1A). În MN din aorta de şobolan predomină net adrenoceptorii α_1, dar există subtipuri şi mecanisme efectoare multiple (1,6), astfel că apare o discordanţă privind profilul farmacologic al diverşilor agonişti α_1. Efectul relaxant maxim al D600, mai redus în cazul NA decât al altor agonişti α_1 (21) este şi mai slab în cazul FEN (7). În aorta de iepure 20 mM K^+ determină o depolarizare minoră, dar potenţează contracţia indusă de NE, efect sensibil la verapamil (18), astfel că inhibitorii Ca_L inhibă mai puternic răspunsul contractil la NA în condiţii de depolarizare, fapt explicabil prin cooperarea dintre un influx suplimentar de Ca^{2+} prin Ca_L şi sensibilizarea la Ca^{2+} a aparatului contractil activat adrenergic. Am constatat o repolarizare şi relaxare completă indusă de D600 în prezenţa NA, ce indică incapacitatea sa de a asigura un influx de non-Ca_L suficient pentru menţinerea unui nivel oarecare de forţă activă, chiar în condiţiile unei puternice sensibilizări la Ca^{2+} a aparatului contractil (1,3,6). In schimb FEN menţine un grad de depolarizare independent de Ca_L şi un nivel ridicat de forţă activă, ce poate fi bazat atât pe influx de Ca^{2+} non-Ca_L, cât şi pe efecte calciu-sensibilizante suplimentare faţă de NA. Aceste diferenţe pot fi explicate prin activarea preferenţială a subtipului α_{1A} de către FEN faţă de NA, ce acţionează predominant pe subtipul α_{1B} (6,7).

CONCLUZII

Reproductibilitatea observaţiilor noastre privind PM şi concordanţa lor cu rezultate obţinute de alţi autori indică asimilarea metodei de monitorizare simultană a PM şi contracţiei MN, cu perspectiva lărgirii studiilor anterioare privind mediatia adrenergică si purinergică, semnalul de Ca^{2+} contractil, etc. (7,8,9,10,11). Această metodă poate fi deosebit de utilă, în contextul diferenţelor existente între specii şi între teritoriile vasculare, sub aspecte fundamentale, cum ar fi efectul agenţilor vasoactivi asupra PM şi relaţia forţă-PM Analiza relaţiei forţă-PM în dinamica activităţii contractile poate oferi informaţii privind mecanismele implicate. Efectul NA şi FEN asupra PM şi reversarea acestuia prin blocarea Ca_L în cazul NA confirmă sugestia noastră (7) privind acţiunea preferenţială a celor doi α agonişti prin linii distincte de semnalizare, cu participare mai importantă a Ca_L şi PM în efectul contractil al NA.

BIBLIOGRAFIE

1. Karaki H, Ozaki H, Hori M et al. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1997 ; 49 : 157-230.
2. Jackson WF. Ion channels and vascular tone. *Hypertension* 2000 ; 35 : 173-178.
3. Sanders KM. Mechanisms of calcium handling in smooth muscles. *J Appl Physiol* 2001 ; 91 : 1438-1449.
4. Funaki S, Bohr DF. Electrical and mechanical activity of isolated vascular smooth muscle of the rat. *Nature*, 1964 ; 203 : 192-194.
5. Somlyo AP, Somlyo AV. Electromechanical and phamacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1968 ; 159 : 129-138.
6. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 2001 ; 53 : 319-356.
7. Branisteanu DD, Serban DN, Brailoiu E et al. Biochemical mechanisms of a specific cellular response, the smooth muscle contraction I Adrenoreceptors and extracellular ion changes. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1994 ; 98 : 133-139 .
8. Serban DN, Macovei CG, Branisteanu DD, Branisteanu DDD. Adenosine alters vascular effects of diacylglycerol analogue and polymyxin B. *Eur J Pharmacol* 1990 ; 180 : 377-379.
9. Toma CP, Serban DN, Costache V, Branisteanu DD. Characteristics and possible mechanisms of low-Na$^+$ induced contractions in rat aorta. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995 ; 352 : 88-93.
10. Serban IL, Serban DN, Slatineanu SM, Petrescu G. Idazoxan effects in isolated rat aorta may involve interaction with L-type calcium channels. *FASEB J* 2001 ; 15 : A580.
11. Serban DN, Serban IL, Slatineanu SM, Petrescu G. Contractile responses in the absence of extracellular calcium provide insights of reticular calcium compartments in vascular smooth muscle. *J Physiol (Lond)* 2002 ; 543 : 78.
12. Mulvany MJ, Nilsson H, Flatman JA. Role of membrane potential in the response of rat small mesenteric arteries to noradrenaline. *J Physiol (Lond)* 1982 ; 332 : 363-373.
13. Chen G, Suzuki H. Some electrical properties of endothelium-dependent hyperpolarization recorded from rat arterial smooth muscle cells. *J Physiol (Lond)* 1989 ; 410 : 91-106.
14. Hayashida N, Okui K, Fukuda Y. Mechanism of spontaneous rhythmic contraction in isolated rat large artery. *Jpn J Physiol* 1986 ; 36 : 783-794.
15. Chen SJ, Wu CC, Yang SN, Lin CI, Yen MH. Abnormal activation of K(+) channels in aortic smooth muscle of rats with endotoxic shock : electrophysiological and functional evidence. *Br J Pharmacol* 2000 ; 131 : 213-22.
16. Abe K, Matsuki N, Kasuya Y. Pharmacological and electrophysiological discrimination of contractile responses to selective alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor agonists in rat tail artery. *Jpn J Pharmacol* 1987 ; 45 : 249-261.
17. Doggrell SA, Liang LC. The relaxing effect of BDF 9148 on the KCl-contracted aorta from normo- and hyper-tensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998 ; 357 : 126-32.
18. Hondeghem LM, Ayad MJ, Robertson RM. Verapamil, diltiazem and nifedipine block the depolarization-induced potentiation of norepinephrine contractions in rabbit aorta and porcine coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1986 ; 239 : 808-813.
19. Cohen RA, Plane F, Najibi S, Huk I, Malinski T, Garland CJ. Nitric oxide is the mediator of both endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization of the rabbit carotid artery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 4193-4198 .
20. Neild TO, Kotecha N. Relation between membrane potential and contractile force in smooth muscle of the rat tail artery during stimulation by norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, and potassium. *Circ Res* 1987 ; 60 : 791-795.
21. Beckeringh JJ, Thoolen MJ, de Jonge A, Wilffert B, Timmermans PB, van Zwieten PA. Differential effects of the Ca^{2+} entry blocker D600 on contractions of rat and guinea-pig aortas, elicited by a_1 adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 ; 229 : 515-521.

NOUTĂŢI

POLIMORFISMUL GENIC AL SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ŞI FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Activarea locală, atrială, a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) a fost citată în patogenia fibrilaţiei atriale. Un factor de risc în apariţia şi perpetuarea fibrilaţiei atriale structurale, nonfamiliale, ar putea fi prezenţa anumitor structuri genetice de risc ale SRAA. Au fost studiaţi comparativ 250 subiecţi cu fibrilaţia atrială nonfamilială şi 250 subiecţi de control. Selecţia s-a realizat în funcţie de vârstă, sex, prezenţa disfuncţiei ventriculare stângi sau a unor leziuni valvulare semnificative. Studiile de polimorfism genetic au avut în vedere atât genele pentru angiotensinogen, cât şi receptorii de tip 1 pentru angiotensină II, iar profilul obţinut a fost semnificativ diferit între lotul studiat şi lotul de control. Alelele M235T, G-6 şi G-217 au fost semnificativ asociate cu prezenţa fibrilaţiei atriale. Acest studiu deschide calea utilizării inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul fibrilaţiei atriale (Tsai Ch et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004 ; 109 (13) : 1640).

EVALUAREA PROGRESIEI ATEROSCLEROZEI PRIN APRECIEREA GROSIMII INTIMĂ-MEDIE (GIM) LA PACIENŢII INFECTAŢI HIV

Studiul prezentat şi-a propus să identifice riscul aterosclerotic la pacienţii infectaţi HIV prin evaluarea evoluţiei aterosclerozei carotidiene. Lotul de studiu a fost alcătuit din 148 adulţi cu vârsta medie 45±8 ani, HIV-pozitivi şi a fost comparat cu 63 subiecţi de control, HIV-negativi. Durata medie a infecţiei cu HIV a fost 11 ani iar durata medie a tratamentului cu proteazo-inhibitori a fost 3,3 ani. După măsurători repetate, s-a stabilit că rata progresiei GIM la un an a fost de 0,074±0,13 mm la pacienţii infectaţi HIV, comparativ cu 0,006±0,05 mm la lotul de control. Astfel, sindromul imunodeficienţei dobândite a fost asociat cu o progresie mult mai accentuată a aterosclerozei faţă de populaţia generală (Hsue PY et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004 : 109 (13) : 1603).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

ANALIZA LA NIVEL TRANSCRIPŢIONAL ŞI ELECTRONOMICROSCOPIC A EXPRESIEI PROTEOGLICANILOR DE MATRICE EXTRACELULARĂ ÎN INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ACETAMINOFEN

Laurette Graziella Cozma[1], **Ioana Dana Alexa**[2], **Gioconda Dobrescu**[3]
1 Institutul de Sănătate Publică Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a IV-a Medicală Nefrologie
3 Disciplina de Histologie

TRANSCRIPTIONAL AND ELECTRONOMICROSCOPIC EXTRACELLULAR MATRIX PROTEOGLICANS ANALYSIS IN ACUTE ACETAMINOPHEN INTOXICATION (Abstract): Acetaminophen (APAP) OTC regimen is not compatible with kidney and liver toxic effects. In order to further understand the determinism of the repairment process, we have studied the expression of some target extracellular matrix proteoglycan components in an animal model. Materials and methods: An acute APAP toxic dose (800 mg/bw) was administered to 45 mice aged 1 month. At 24 hours, tissue samples were processed for light mycroscopy, electromicroscopy and RT-PCR analysis. Results: Extensive necrotic lesions involving hepatocytes and tubular epitelial cells associate strong positivity for proteoglycans, detected as convoluted filaments with lateral projections, frequently associated with collagen fibers, cell surface and other matrix components. Overexpresion for perlecan, syndecan 1 and 4 and low expression for Byglican was assessed by RT-PCR. Conclusions: Extracellular matrix and cell surface components are early involved in both lesional mechanism and repair reaction post acetaminophen injury.

Key words: ACETAMINOPHEN, EXTRACELLULAR MATRIX, PROTEOGLYCANS, RT-PCR

Componentele analgezice sunt printre cele mai frecvent utilizate medicamente în lumea întreagă, în multe ţări fiind disponibile în regim OTC (fără prescripţie medicală). Deşi acest statut reflectă în general o bună toleranţă, date acumulate în ultimul timp asociază consumului acestora creşterea frecvenţei leziunilor hepatice severe şi a sindromului de nefropatie analgezică (1,2). Abuzul de analgezice este considerat o problemă de sănătate publică cu implicaţii socio-economice apreciabile; diagnosticarea sa incipientă, identificarea şi validarea ţintelor moleculare implicate sunt prioritare în prevenirea leziunilor hepato-renale severe.

Acetaminofenul (APAP) este unul din analgezicele des utilizate. Leziunile determinate de acesta constituie obiectivul central al acestui studiu. Evaluarea morfologică a toxicităţii necesită puncţia-biopsie hepatică şi renală, metodă agresivă pentru pacient. În acest sens, modelele animale sunt cele mai abordabile. Progresele biochimiei şi ale biologiei moleculare au furnizat metode de evaluare a profilului toxicologic al unei substanţe prin analiza expresiei genice. O ţintă moleculară relevantă a unor astfel de studii o reprezintă componentele matricei extracelulare.

Matricea extracelulară este o reţea complexă de proteine şi polizaharide secretate şi imobilizate în exteriorul celulelor, în spaţiile intercelulare, care funcţioneaza atât ca schelet de suport, cât şi ca modulator al proceselor biologice de diferenţiere, dezvoltare, regenerare, reparare, proliferare (tumorală), prin eliberare de polipeptide active biologic, şi modularea traficului molecular al factorilor de creştere (3,4). Între componentele matricei, proteoglicanii reprezintă un grup de molecule cu unul sau mai multe lanţuri laterale glicozaminoglican (condroitin sulfat, dermatansulfat, heparansulfat, keratansulfat s.a.) cuplaţi la un miez proteic (5). Ei se găsesc în celule, pe suprafaţa acestora şi în spaţiile intercelulare. Există acum o varietate de informaţii referitoare la abilitatea acestor structuri de a influenţa creşterea şi dezvoltarea celulelor şi ţesuturilor.

În acest context, am dorit să evaluăm implicarea proteoglicanilor în procesul regenerativ secundar acţiunii toxice a APAP.

MATERIAL ŞI METODE

Studiul toxicităţii acute la acetaminofen (APAP) s-a realizat pe un lot omogen de 45 şoareci cu vârsta de 30 zile, greutate 17 g (± 2g), cărora li s-a administrat doza hepatotoxică de acetaminofen de 800 mg/kg corp în injecţie unică, retroperitoneală, dizolvat în soluţie salină 0,9%. Lotul martor a constat în 15 şoareci similari cărora li s-a administrat.solutie salină de control. Subiecţii au fost ţinuţi în condiţii prevăzute de Ghidul de Supraveghere şi Studiu pentru animalele de Laborator al Academiei Naţionale de Ştiinţe, publicaţie a Institutelor Internaţionale de Sănătate Publică (temperatura 24-26°C, aer condiţionat, hrană convenţională). Experimentul s-a desfăşurat în Departamentul de Cercetare, Laboratorul de Anatomie Patologică, Institutul Karolinska, Stockholm, Suedia. Sacrificarea animalelor s-a produs prin dislocare cervicală după 24 de ore de la administrarea intraperitoneală.

Organele prelevate (ficat, rinichi) au fost împărţite de la început în trei fragmente pentru microscopia optică, microscopie electronică şi RT-PCR.

Procesarea probelor pentru electronomicroscopie a inclus fixare în soluţie 2% glutaraldehidă, 0,1M sucroză 300 mOsm, 0,1M cacodilat de sodiu pH 7.4 pentru 2,5 ore; imersie post-fixare în 2% tetraoxid de osmiu (OsO_4) 0,07 cacodilat timp de 2 ore la temperatura camerei; spălare; deshidratări progresive în alcool (70%, 80%, 96%, 100% cu 2% acetat uranil acetonă). Includerea finală s-a realizat în răşină sintetică polimerizată LX112 la 37°C pentru 24 ore şi 60°C pentru 72 ore. Secţiunile de 30-35 nm au fost contracolorate cu citrat de plumb şi uranil acetat. Colorantul cationic de identificare a proteoglicanilor, roşu ruteniu 0,15%, a fost adăugat la soluţia de glutaraldehidă fixatoare.

Evaluarea semicantitativă a compartimentului matricei extracelulare hepatice şi renale (pericelular şi teritorial), marcat cu colorantul cationic s-a efectuat prin analiza următorilor parametri: dimensiune, densitate, fibrilaritate şi granularitate, utilizând un scor cu valori cuprinse între 0 şi 3.

Extragerea ARN a fost realizata conform metodei magnetice MACS (Miltenyi Biotech). Fragmentele tisulare de 30-50 mg crioprezervate în azot lichid au fost mojarate şi preluate în 1 mL tampon de liză 1% SDS; preluate în coloanele de separare; centrifugate 5000 g 10 minute pentru eliminare debriurilor celulare. După hibridizarea cu oligodT s-a realizat trecerea prin coloana magnetică pentru reţinerea mARN. Spălările ulterioare (3 x 250 mL) au eliminat contaminanţii non-ARN (ADN, proteine), recuperarea mARN fiind realizată în tampon EDTA 1mM la 65°C (6,7). Cuantificarea ARN a fost determinată spectrofotometric (absorbtia la 260 nm versus 280 nm) conform ecuaţiei ARN (mg/mL) = 40 x Absorbţia (260 nm) x factor diluţie. Puritatea a fost măsurata prin raportul de absorbţii la 260 versus 280 nm (1,7,2).

Reverstranscripţia (RT) a fost realizată utilizind kit-ul First Strand cDNA Synthesis (Amersham Pharmacia Biotech) ce include M-MLV reverse transcriptase, primer de oligodT, dNTP (cantităţi echimolare 160 mM de dezoxiribonucleotide), la o cantitate de ARN de atac de 100ng ARNm. Reacţiile de amplificare (PCR) au folosit Taq-polimeraza Cetus, dNTP, tamponul de reacţie cu 1.5mM $MgCl_2$ şi primerii corespunzători la temperaturile de hibridizare optimale. Următorii primeri au fost folosiţi pentru identificarea expresiilor genice: TCTGACAACTTCTCCGGCTC respectiv CCACTTCTGGCAGGACTACA (55°C; amplimer de 210 bp pentru Sindecan 1); CTCCTAGAAGGCCGATACTTC si GGACCTCCGTTCTCTCAAAGAT (60°C, amplimer 345 bp pentru Sindecan 4); TTTCGAGAGGTGTCCGAGGCT si TTATCTTGGGAACTGGGGCAC (50°C, amplimer 267 bp, Perlecan); TGCAGAACAACGACATCTCCG şi GGAGGAGCTTGAGGTCTGGGA (60°C, amplimer 618 bp Biglican); ACATCATCCCTGCCTCTACTGG şi AGTGGGTGTCGCTGTTGAAGTC (amplimer 261 bp, GAPDH - gliceraldehid-3-fosfat-dehidrogenaza). Amplimerii au fost vizualizaţi prin migrare în gel de agaroză 2% TAE după marcare cu bromura de etidiu. Benzilor vizibile în raze ultraviolete li s-a aplicat sistemul de măsurare a intensităţii prin fluoresenţa benzilor (Kodak Digital Science1D Image Analysis Software, Eastman Kodak Co.).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În ceea ce priveşte leziunile renale, toţi subiecţii au prezentat leziuni la nivelul tubilor contorţi proximali (TCP) concretizate în contur celular şters, nuclei parţial lizaţi, cu citoplasma parţial desprinsă şi căzută în lumen (aspect de necrobioză, moderată reacţie inflamatorie cronică interstiţială).

Unii subiecţi au prezentat necroza TCP mai avansată, mergând pînă la dispariţia epiteliului tubular, din care mai persistă doar nişte resturi celulare. În 8 din cele 45 de cazuri, lumenul a apărut gol sau ocupat de resturi celulare necrozate cu desen nuclear şters pînă la dispariţie. Leziunile glomerulare – caracterizate prin membrane bazale uşor îngroşate - au fost moderate.

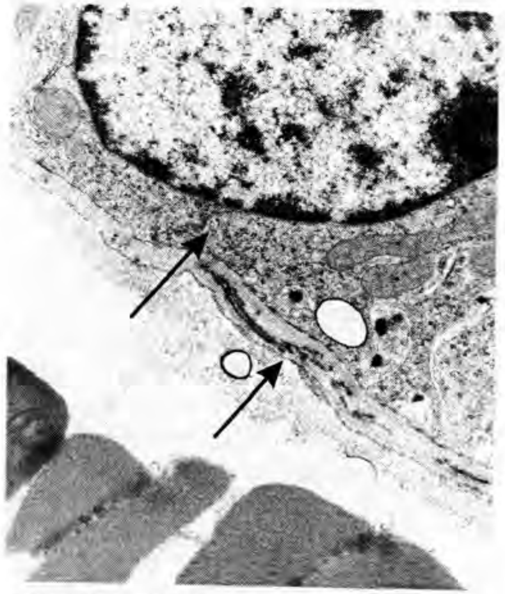


Fig. 1. Ficat : alături de zone normale ale membranei bazale ale capilarului sinusoid, zonă de îngroşare moderată cu depuneri liniare sau granulare de proteoglicani

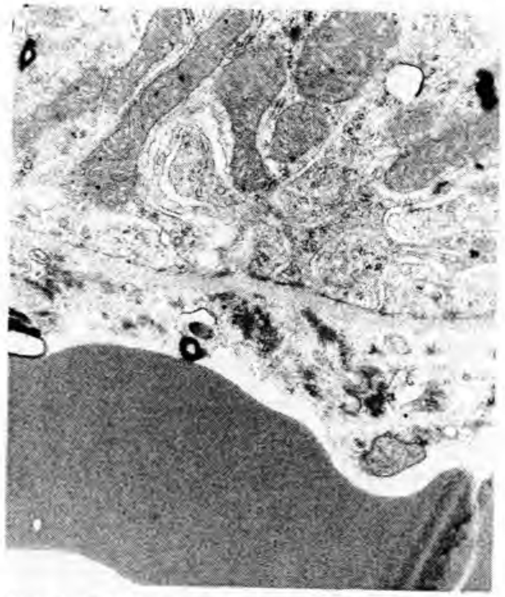


Fig. 2. Ficat : depuneri de material extracelular (proteoglican) cu parţiala dezorganizare a spaţiului Disse

La nivel hepatic am surprins apariţia unor zone întinse de necroză în ariile 3 acinare, cu citoliza hepatocitelor - care prezintă conturul şters, citoplasma omogenizată, palid acidofilă şi nucleul palid colorat sau pulverizat.

Întrucât pentru studiul experimentului acut nu au fi putut analizaţi markerii imunohistochimici, existând inconvenientul difuzării cromogenului în ţesutul necrozat, pentru a obţine informaţii semnificative la acest lot am utilizat studiul electronomicroscopic.

Alături de leziunile citoplasmatice caracteristice efectului toxic acut, am constatat o dilatare a capilarelor sinusoide cu lărgirea spaţiului Disse şi hiperplazia kupfferiană. Zone normale ale membranei bazale a capilarului sinusoid au alternat cu zone de îngroşare moderată cu depuneri liniare sau granulare de proteoglicani (fig. 1). La majoritatea subiecţilor aceste depuneri au fost foarte importante cantitativ, determinând parţiala dezorganizare a spaţiului Disse (fig. 2) sau chiar lărgirea exagerată a acestuia. În paralel, la aceste cazuri s-a asociat prezenţa veziculelor de pinocitoză (fig. 3) cât şi internalizarea lanţurilor de proteoglicani (fig. 4), cât şi marcate leziuni de citoliză a hepatocitelor traduse prin vacuolizare citoplasmatică şi alterări mitocondriale.

Analiza compartimentului matricei extracelulare hepatice şi renale cu codificarea următorilor parametri asociaţi proteoglicanilor : dimensiune, densitate, fibrilaritate şi granularitate, a condus la obţinerea de scoruri codate 2+ (în 23% din subiecţii agresaţi), restul de 77% fiind codificaţi 3+. Pentru lotul martor s-au obţinut valori 1+ în aproximativ 80% din cazuri şi 20% codificaţi 2+.

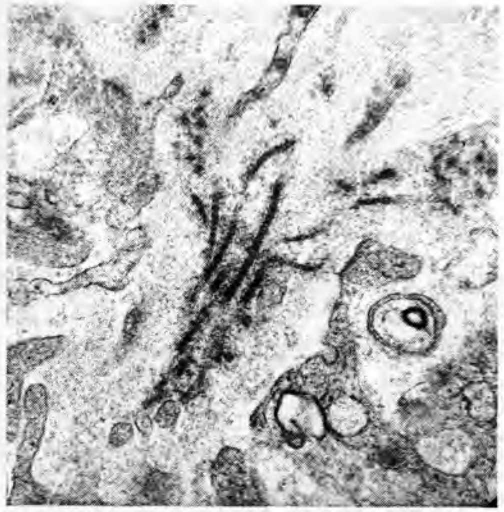


Fig. 3. Microscopie electronică, ficat, experiment acut ; depuneri cu lărgirea exagerată a spaţiului Disse, cu depuneri dezorganizate de proteoglicani şi prezenţa veziculelor de pinocitoză, detaliu, (scor 1 pentru densitate, fibrilaritate, granularitate).

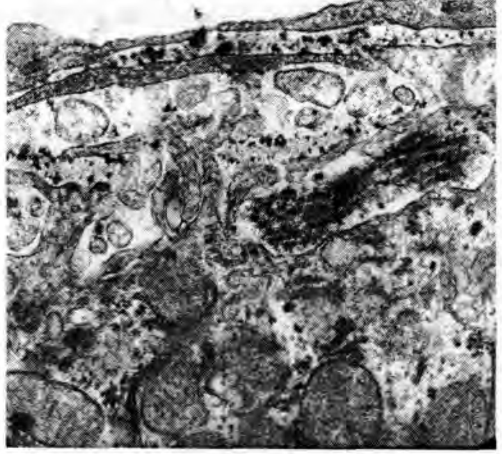


Fig. 4. Alterări mitocondriale şi aspecte de internalizare a lanţurilor proteoglicanilor in hepatocite

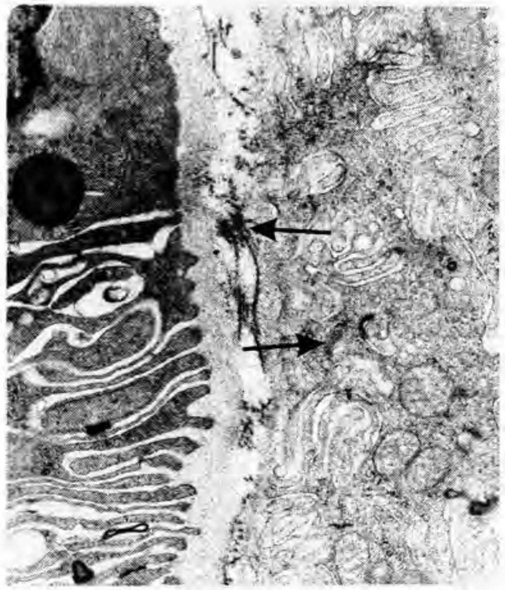


Fig. 5. Rinichi, microscopie electronică, experiment acut. Reducerea laxităţii membranei bazale şi apariţia unei densităţi marcate a proteoglicanilor cu apect fibrilar şi mai rar granular

La nivel renal comparativ cu aspectele normale ale unui spaţiu intertubular care prezintă densitate moderată (membrană bazală laxă) şi fibre izolate de proteoglicani (aspecte normale), la animalele din experimentul acut am constatat importantă dezorganizare a acestui spaţiu. Modificările electronomicroscopice de la acest nivel s-au tradus prin reducerea laxităţii membranei bazale şi apariţia unei densităţi marcate a proteoglicanilor cu apect fibrilar şi mai rar granular (fig. 5) - uneori fibrilele proteoglicanilor având aspect conglomerat, sau aspect difuz granular coexistând cu densităţi variabile ale membranei bazale.

Proteoglicanii apar în matricea extracelulară ca filamente convolute, cu numeroase proiecţii laterale, filamente asociate adesea fibrelor colagene, suprafeţei celulare şi altor componente ale matricei. Pozitivitatea lor este detectabilă în microscopia electronică, prin colorare cu roşu ruteniu a probei, în aria de necroză hepatică, perisinusoidal şi în spaţiul port.

Microscopia electronică permite localizarea ultrastructurală a proteoglicanilor, dar nu permite identificarea acestora. Identificarea şi cuantificarea acestora s-a realizat prin RT-PCR în extractele tisulare, evidenţiind semicantitativ nivelul transcripţional.

Supraexpresia proteinelor de matrice extracelulară, Perlecan şi de suprafaţă celulară, Sindecan 1 si 4 a fost constantă în lotul expus - 90% dintre subiecţi (fig. 6 pentru rinichi şi fig. 7 pentru ficat). Aceste molecule sunt implicate în realizarea dinamică de legături de suprafaţă celulară cât şi în ajustarea concentraţiei locale a receptorilor de suprafaţă. Un alt proteoglican matricial analizat, Biglican, şi-a menţinut expresia neafectată, redusă, în contextul răspunsului la agresiunea toxică.

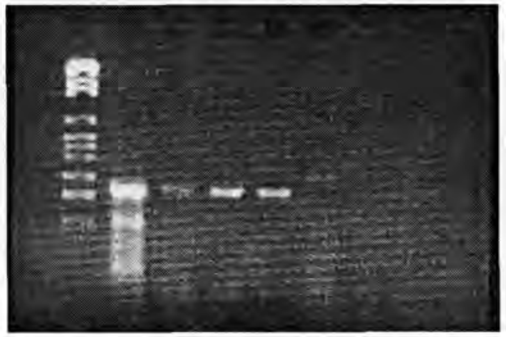


Fig. 6. Amplificarea RT-PCR a sindecanului 4, 365 bp (rinichi). Gena de referinţă GAPDH, 261 bp

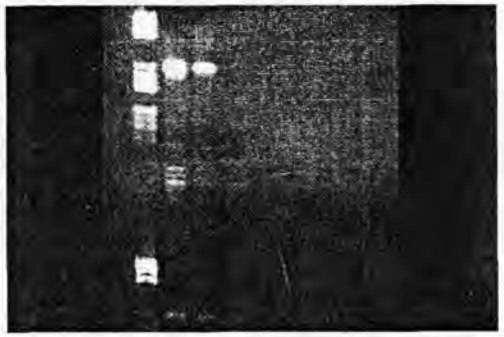


Fig. 7. Amplificarea RT-PCR a sindecanului 4, 365 bp (ficat). Gena de referinţă GAPDH, 261 bp

Evoluţia în paralel a celor două procese - internalizare şi resinteză a proteinelor de matrice extracelulară (9) este compatibilă cu regenerarea reparativă, posibilă in situaţia intoxicaţiei acute cu APAP.

Spre deosebire de glomeruli, tubii sunt capabili de regenerare în condiţiile persistenţei membranelor bazale şi a matricei adiacente (8). Celulele epiteliale remanente pot astfel prolifera şi pot acoperi membrana bazală denudată. În condiţiile în care membranele bazale sunt distruse, alături de distrucţii celulare evidenţiate prin apariţia ariilor de liză, tubii se pierd; celulele tubulare nu mai pot prolifera, iar zonele alterate sunt înlocuite prin fibroză.

CONCLUZII

În doze mari acetaminofenul determină în administrare unică leziuni necrotice hepatocelulare şi tubulare renale; raportate în studii pe pacienţi şi detaliate în diverse studii pe animale, inclusiv cel prezent, astfel de date susţin reconsiderarea regimului OTP pentru APAP.

Extensia şi varietatea lezională în cazul toxicităţii acute a APAP, demonstrate de noi, sunt compatibile cu procesul de reparare tisulară. Deşi complex, acest proces implică, în mod diferenţiat şi componente de matrice extracelulară şi suprafaţă celulară. În contextul funcţiilor multiple ale acestor molecule, caracterizarea comportamentelor lor este o prima premiză pentru realizarea manipulării terapeutice în scopul menţinerii şi refacerii arhitecturii tisulare.

Dintre aceste molecule regăsim la nivel hepato-renal Sindecanul, care este un proteoglican hibrid ce conţine lanţuri glicozaminoglicanice de heparan sulfat cât şi condroitin sulfat şi are ca liganzi colagenul I, III, V şi fibronectină. Acest determinism de interacţiune focalizează expresia sindecanilor ca proteine de suprafaţă celulară implicaţi în modularea răspunsului la factorii de creştere (în relaţie cu factorii de creştere fibroblastică), în diferenţierea celulară, cât şi în procesul de regenerare. În studiul nostru am găsit supraexprimaţi sindecanii şi perlecanul, ca markeri ai iniţierii şi desfăşurării precoce a procesului de regenerare post agresiune toxică. Această constatare îi propulsează pe locul de factori de predicţie şi de evaluare a leziunilor toxic - induse.

Pe măsură ce cunoaştem mai multe despre determinanţii structurali şi mecanici ai biologiei proteoglicanilor, ne putem aştepta să asistăm la apariţia strategiilor terapeutice bazate pe secvenţele unice ale oligozaharidelor, sulfaţilor, glicozaminoglicanilor specifici şi ale proteoglicanilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Avery's *Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1987, 303.
2. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM et al. PAIN Study : Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New Tolerability Study. *Clin Drug Investig* 1999 ; 18 : 89-98.
3. Bedossa P. La matrice extracellulaire hepatique : structure et regulation. *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; 18 : 556-567.
4. Bedossa P. The cell origin of extracellular matrix proteins. *J Hepatol* 1993 ; 19 : 1-3.
5. Templeton DM. Proteoglycans in Cell Regulation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1992 ; 29 : 141-184.
6. Hildebrandt F, Igarashi P. Techniques in Molecular Medicine 2002 ; 207-225.
7. O'Leary JJ, Engels K, Dado MA. The Polimerase Chain Reaction in Pathology. *J Clin Pathol* 1997 ; 50 : 805-810.
8. Haschek WM, Rousseaux CG. *Handbook of Toxicologic Pathology*. San Diego : Academic Press, 1998.
9. Johnson SJ. Extracellular matrix proteins and hepatic fibrosis. *Hepato-Gastroenterol* 1996 ; 43 : 44-55.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

CONSIDERAŢII ANATOMICE ŞI ANTROPOLOGICE ASUPRA MANDIBULEI

M.D. Scutariu[1], Anca Indrei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Anatomie
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Anatomie şi Embriologie

ANATOMIC AND ANTHROPOLOGIC CONSIDERATIONS ON MANDIBLE (Abstract): The mandible is one of the most important bones of the face, by its function in the temporomandibular joint and by its role in the facial aesthetics. From this reason, our article makes some measurements on the mandible (the mandibular lenght, the bicondylian breath and the mandibular index). We made the measurements on 20 masculine and feminine skulls. **Key words**: MANDIBLE, SKULL, MANDIBULAR LENGHT, MANDIBULAR INDEX

Mandibula este cel mai mare os al feţei şi este formată dintr-un corp orizontal, curb şi două ramuri verticale largi care se deprind din partea posterioară a corpului.

Corpul mandibular

Are formă de potcoavă sau de litera "U" cu deschiderea posterior, prezentând două feţe (anterioară şi posterioară) şi două margini (superioară şi inferioară):

Faţa anterioară prezintă pe linia mediană o creastă - simfiza mentonieră, ce indică locul de unire al celor două jumătăţi ce se vor uni în perioada embrionară; formând mandibula (1). Simfiza mentonieră prezintă în partea inferioară punctul craniometric gnathion. De la linia mediană pleacă în sus şi în afară două linii oblice numite liniile oblice externe.

Deasupra liniei oblice externe, la egală distanţă de cele două margini ale mandibulei se găseşte gaura mentonieră, prin care iese din mandibulă pachetul vasculo-nervos mentonier.

Faţa posterioară prezintă aproape de linia mediană patru tuberculi mici (sau patru spine), doi la dreapta şi doi la stânga - tuberculii genieni. De la tuberculii genieni iau naştere două linii oblice, liniile milohiodiene (liniile oblice interne) care se întind în sus şi îndărăt, pe care se inseră muşchii milo - hioidieni.

Linia milo - hioidiană împarte faţa posterioară a corpului mandibulei în două porţiuni: una superioară, numită foseta sublinguală, care adăposteşte glanda sublinguală şi una inferioară, mai largă posterior ce este ocupată în mare parte de o depresiune numită foseta submandibulară care vine în raport cu glanda submaxilară.

Marginea superioară - marginea alveolară prezintă alveole pentru rădăcinile dinţilor.

Marginea inferioară este netedă. Ea prezintă puţin în afara liniei mediane o fosetă rugoasă, numită foseta digastrică, pe care se inseră burta anterioară a muşchiului digastric.

Ramurile mandibulei

Sunt rectangulare, alungite de sus în jos, cu două feţe şi patru margini.

Faţa laterală prezintă în partea sa inferioară creste rugoase pentru inserţia muşchiului maseter.

Faţa mediană prezintă ca şi faţa laterală rugozităţi pe care se inseră muşchiul pterigoidian intern. În partea mijlocie a acestei feţe se găseşte prezintă, puţin deasupra centrului, un orificiu de intrare în canalul mandibular, numit orificiul superior al canalului dentar inferior, prin care pătrund în mandibulă pachetul vasculo-nervos alveolar inferior. Orificiul este limitat înainte şi înăutru de o proeminenţă triunghiulară ascuţită numită spina lui Spix.

Marginea inferioară a ramurii mandibulei se continuă anterior cu marginea inferioară a corpului mandibulei.

Marginea posterioară este groasă şi are formă de S italic. Ea vine în raport cu glanda parotidă. Marginea posterioară împreună cu marginea inferioară a ramurii mandibulei delimitează un unghi numit unghiul mandibulei în vârful căruia găsim punctul craniometric numit gonion, punct craniometric extrem de important în antropologie şi măsurarea indicilor craniometrici (2).

Marginea anterioară este subţire şi se divide inferior în liniile oblice internă şi externă.

Marginea superioară prezintă două proeminenţe: una anterioară, triunghiulară numită apofiza coronară, şi una posterioară, numită condilul mandibulei. Aceste două proeminenţe sunt separate printr-o depresiune numită incizura mandibulară prin care trece pachetul vasculo-nervos maseterin.

Apofiza coronară este triunghiulară şi ascuţită cu o direcţie în sus şi înainte şi dă inserţie muşchiului temporal.

Procesul condilian este o proeminenţă alungită ca un cap ce se articulează cu cavitatea glenoidă a osului temporal. Condilul mandibulei este elipsoid, cu axul longitudinal de 20 mm şi axul antero-posterior de 7 - 8 mm (3).

Condilul este unit de restul osului printr-o porţiune mai îngustă numită gât sau colul condilului mandibulei, care prezintă în partea sa antero - internă o fosetă numită foseta pterigoidiană în care se inseră pterigoidianul extern.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru studiul oaselor viscerocraniului am ales 20 de cranii din dotarea Institutului de Anatomie "Ion Iancu" al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" din Iaşi. Dintre acestea 10 cranii erau feminine şi 10 erau masculine.

S-au constituit 2 loturi: primul lot cuprinzând craniile masculine, iar al doilea lot cuprinzînd craniile masculine. Toate craniile datau din secolul XX şi aveau vârste cuprinse între 20 şi 60 de ani. Am numerotat craniile în ordinea vârstei. Vom prezenta în tabelele I şi II vârsta craniilor feminine şi masculine.

Din aceste tabele putem observa că media de vârstă a craniilor feminine a fost de 34,2 ani, iar a craniilor masculine a fost în

TABELUL I
Vârsta craniilor feminine

Craniul	Vârsta
Craniul nr. 1	20 ani
Craniul nr. 2	22 ani
Craniul nr. 3	25 ani
Craniul nr. 4	30 ani
Craniul nr. 5	34 ani
Craniul nr. 6	38 ani
Craniul nr. 7	41 ani
Craniul nr. 8	49 ani
Craniul nr. 9	54 ani
Craniul nr. 10	59 ani

TABELUL II
Vârsta craniilor masculine

Craniul	Vârsta
Craniul nr. 1	20 ani
Craniul nr. 2	24 ani
Craniul nr. 3	26 ani
Craniul nr. 4	32 ani
Craniul nr. 5	35 ani
Craniul nr. 6	38 ani
Craniul nr. 7	40 ani
Craniul nr. 8	46 ani
Craniul nr. 9	52 ani
Craniul nr. 10	60 ani

apropierea mediei de vârstă masculine, adică 37,3 ani.

La fiecare din aceste cranii am măsurat:

- lungimea mandibulei (distanţa dintre două planuri verticale care trec tangent prin gnathion şi faţa posterioară a gonionului);
- distanţa bicondiliană - distanţa între marginile externe ale condililor.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Prezentăm în tabelele III şi IV lungimea mandibulei (măsurată între două planuri verticale, care trec tangent prin gnathion şi gonion).

Din aceste tabele remarcăm că lungimea mandibulei este mai mare la craniile masculine.

Prezentăm în tabelele V şi VI lăţimea bicondiliană la craniile feminine şi masculine.

Din aceste tabele se remarcă, de asemenea, că şi lăţimea bicondiliană este mai mare la craniile masculine.

Cu ajutorul valorilor obţinute am calculat apoi pentru fiecare craniu indicele mandibular, care este raportul dintre lungimea totală a mandibulei şi lăţimea bicondiliană înmulţit cu 100 (4). Prezentăm în tabelele VII şi VIII valorile acestor indici pentru craniile feminine şi masculine.

Cranii brahignate feminine (valoarea indicelui sub 85): 6 cazuri.

Cranii mezognate feminine (valoarea indicelui între 85 şi 89): 3 cazuri.

Cranii dolicognate feminine (valoarea indicelui peste 89): 1 caz.

Cranii brahignate masculine: 1 caz.

Cranii mezognate masculine: 6 cazuri.

Cranii dolicognate masculine: 3 cazuri.

TABELUL III

Lungimea mandibulei la craniile feminine

Craniul	Lungimea mandibulei în cm
Craniul nr. 1	10,9
Craniul nr. 2	10,6
Craniul nr. 3	11,9
Craniul nr. 4	10,3
Craniul nr. 5	9,1
Craniul nr. 6	9,7
Craniul nr. 7	9,5
Craniul nr. 8	9,2
Craniul nr. 9	9,1
Craniul nr. 10	14,7

TABELUL IV

Lungimea mandibulei la craniile masculine

Craniul	Lungimea mandibulei în cm
Craniul nr. 1	12,5
Craniul nr. 2	13,8
Craniul nr. 3	14
Craniul nr. 4	13,6
Craniul nr. 5	11,7
Craniul nr. 6	12,8
Craniul nr. 7	13,3
Craniul nr. 8	11,4
Craniul nr. 9	12,1
Craniul nr. 10	13,2

TABELUL V

Lăţimea bicondiliană la craniile feminine (măsurată între feţele externe ale condililor mandibulari)

Craniul	Lăţimea bicondiliană în cm
Craniul nr. 1	12,8
Craniul nr. 2	12,6
Craniul nr. 3	13,7
Craniul nr. 4	12
Craniul nr. 5	12,4
Craniul nr. 6	13,5
Craniul nr. 7	11,5
Craniul nr. 8	11,4
Craniul nr. 9	11,8
Craniul nr. 10	14

TABELUL VI

Lăţimea bicondiliană la craniile masculine (măsurată între feţele externe ale condililor mandibulari)

Craniul	Lăţimea bicondiliană în cm
Craniul nr. 1	14,7
Craniul nr. 2	15,4
Craniul nr. 3	14,8
Craniul nr. 4	14,4
Craniul nr. 5	13,5
Craniul nr. 6	14,5
Craniul nr. 7	15
Craniul nr. 8	13,2
Craniul nr. 9	13,8
Craniul nr. 10	15

TABELUL VII

Indicele mandibular la craniile feminine

Craniul	Indicele mandibular
Craniul nr.1	85,15
Craniul nr. 2	84,13
Craniul nr. 3	86,9
Craniul nr. 4	85,8
Craniul nr. 5	73,3
Craniul nr. 6	71,8
Craniul nr. 7	82,6
Craniul nr. 8	80,7
Craniul nr. 9	77,1
Craniul nr. 10	105

TABELUL VIII

Indicele mandibular la craniile masculine

Craniul	Indicele mandibular
Craniul nr. 1	84,8
Craniul nr. 2	89,6
Craniul nr. 3	94,6
Craniul nr. 4	94,4
Craniul nr. 5	86,3
Craniul nr. 6	88,2
Craniul nr. 7	88,6
Craniul nr. 8	86,3
Craniul nr. 9	87,6
Craniul nr. 10	88

CONCLUZII

Datele obţinute de noi coincid în ceea ce priveşte distanţa mandibulară şi lăţimea bicondiliană cu cele din literatură (ambele dimensiuni luate în calcul sunt, în medie mai mari la craniile masculine decât la craniile feminine). Nu se constată variaţii mari în raport cu vârsta.

Totuşi, unele valori, mai ales în cazul indicelui mandibular prezintă unele variaţii faţă de valorile standard. Astfel, conform rezultatelor noastre, majoritatea craniilor feminine sunt brahignate (literatura citează pentru craniile feminine din ţara noastră o majoritate de cranii mezognate) (5), dar măsurătorile efectuate de noi au fost efectuate pe un număr redus de cranii.

Cunoaşterea acestor deviaţii de la valorile standard are importanţă nu numai în antropologie, dar şi în activitatea zilnică medicală, prin problemele de estetică facială.

BIBLIOGRAFIE

1. DuBrul EL. *Sicher's and Dubrul's Oral Anatomy*. 8-th edition. St. Louis, Tokyo: Ishiyaka Euro-America Publish, 1988, 48-54.
2. Rouviere H, Delmas A. *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionelle*. Tome 1 - Tete et cou. 15-e edition. Paris: Masson et Cie, 2002, 107-115.
3. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 37-th edition. London: Churchill Livingstone, 1989, 367-369.
4. Testut L, Latarjet A. *Traité d'Anatomie humaine*. 8-eme edition. Paris: Gaston Doin & Cie, 1928, 296-314.
5. Papilian V. *Anatomia omului*. vol. I. ediţia a 5-a. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică 1974, 54-60.

NOUTĂŢI

INFLUENŢA GLUTAMATULUI DE MAGNEZIU ASUPRA STABILITĂŢII SOLUŢIEI APOASE DE PENICILINĂ G

S-a utilizat microcalorimetria prin scanare diferenţială (DSC) pentru a determina influenţa glutamatului de magneziu asupra stabilităţii penicilinei G în soluţie apoasă. S-a observat o creştere a stabilităţii penicilinei G cu creşterera concentraţiei de glutamat de magenziu. Se sugerează o stabilitate maximă pentru penicilina G atunci când în soluţie este prezent un raport de 2 : 1 glutamat de magneziu : penicilină G (Michnik A et al. Influence of magnesium glutamate on stability of penicillin G aqueous solution. *Int J Pharm* 2004; 273 (1-2): 149-158).

Carmen Gafiţanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

ISTORIA MEDICINEI

O PAGINĂ MEREU ACTUALĂ DE EPIDEMIOLOGIE A BOLILOR TRANSMISIBILE

C. Oană, Elena Duca
Direcţia de Sănătate Publică Iaşi
Compartimentul de Epidemiologie

Sunt aproape 50 de ani de când în evoluţia unei mari şi virulente epidemii care evolua în partea nordică a judeţului Iaşi, - respectiv zona Hârlău, epidemie în care se intricau gripa, rujeola şi în unele localităţi tusea convulsivă, doctorul Dumitru Ungureanu de la circumscripţia sanitară Belceşti consemna condiţiile şi gravitatea focarului epidemic, cu raportul nr. 209 din martie 1954.

Raportul reprezintă o pagină istorică, memorabilă, de analiză a particularităţilor procesului epidemiologic, cu accent asupra condiţiilor social economice, alimentaţie, locuinţă, mişcarea populaţiei, obiceiuri, tradiţii şi asistenţă medicală (2).

În lucrarea monografică "Rujeola în judeţul Iaşi, 1950-1986", C. Oană subliniază importanţa acestui raport: "Reţine atenţia situaţia epidemiologică particulară din zona Hârlău din 1954. Această epidemie apare unică prin amploare şi gravitate, cu o incidenţă de 4795 cazuri la 100.000 locuitori şi mortalitate de $98^0/_{0000}$.

Decesele la 100 bolnavi au atins proporţia de 2,0, cu indice de 5,8 la sugari si 2,5 la vârsta de 1-3 ani.

Epidemia a cuprins o importantă masă receptivă (valul epidemic anterior pentru unele localităţi în 1938).

Deosebit de sugestiv descrie medicul D. Ungureanu de la circ.a Belceşti - cu o mare experienţă, solicitudine şi ataşament pentru populaţia rurală - această epidemie - amploare, gravitate, grelele condiţii social economice, carenţele alimentare, aglomerarea din locuinţe, lipsa lemnelor şi posibilităţilor de încălzire în condiţiile unei ierni foarte grele, lipsa de medicamente, evoluţia concomitentă cu o epidemie de gripă.

Cu toate măsurile luate - înfiinţarea de staţionare la N. Bălcescu, Coarnele Caprei, detaşarea a mai multor medici şi personal sanitar mediu - caracterul acestei epidemii a rămas dramatic" (3).

Redăm conţinutul raportului doctorului D. Ungureanu :

"În lunile ianuarie şi februarie 1954 a evoluat un val masiv de rujeolă, cu 820 cazuri, interferat cu valul de gripă apărut la sfîrşitul lunii decembrie 1953 (305 cazuri). Această interferenţă a avut extrem de serioase consecinţe asupra morbidităţii şi mortalităţii, în deosebi asupra copiilor 0-7 ani, cu următoarele aspecte :

- Într-o familie contaminată de gripă anterior, au aparut cazuri de rujeolă – copii convalescenţi de gripă.
- Într-o familie, cazuri de gripă la toate vârstele şi rujeolă la copii (asociaţia gripă şi rujeolă dând forme maligne de rujeolă).
- În familia în care a evoluat rujeola, pe terenul alergic au evoluat cazuri de gripă, producând forme grave de bronhopneumonie şi bronşită capilară - capacitate de rezistenţă extrem de redusă.

Gripa a apărut la toate vârstele :

-cu mortalitate mare la copii pînă la un an, cu evoluţii supraacute (bronşite capilare la copii eutrofici) ;

-la batrînii peste 50 de ani cu forme grave de bronhopneumonie, congestie pulmonară, decedând cu insuficienţă cardiovasculară acută ;

-rujeola a cuprins vârstele între 4 luni 15 zile până la 27 ani, fiind mai rară între 4 luni-1 an şi 12-27 ani ; 70% forme obişnuite între vârstele 4-12 ani ;

-rujeola la sugari complicată cu bronhopneumonie ;

-rujeola atenuată, cazuri rare 0-3 ani la copii la care s-a aplicat maternohemoterapie ;

-rujeolă malignă, forma asfixică cu bronşite capilare, forma ataxoadinamică cu insuficienţă cardiovasculară gravă, forma hemoragică (1), formele complicate cu gripă, enterocolite dizenteriforme, forme grave la copii distrofici şi rahitici.

Social, majoritatea cazurilor grave au apărut la ţăranii săraci cu gospodărie mică.

Dintre factorii epidemiologici rolul şcolilor în explozia rujeolei şi diseminarea la copiii mici în faza preeruptivă confundată cu gripă, Sărbătorile Crăciunului şi Anului Nou, colinda cu steaua, urat şi semănat, sezonul nunţilor.

Dintre factorii accesorii : comună mare, sate contopite, aşezarea pe calea ferată, adunări la moară, fabrica de ulei, baza de recepţie.

Factori care au scăzut rezistenţa :

-sezon de iarnă grea, cu viscole şi geruri ;

-lipsa de lemne la şcoli şi ţărani săraci ;

-lipsa de îmbrăcăminte călduroasă ;

-alimentaţie insuficientă cu reale regimuri de carenţă.

În 1953, în urma secetei, s-au tăiat masiv vitele care nu aveau hrană :

-epizootia de febră aftoasă cu consecinţe serioase ;

-lipsa de cartofi şi fasole ;

-puţine păsări şi porci din lipsă de hrană ;

În familiile de ţărani săraci - baza alimentaţiei : porumbul-mămăliga, terci, borş de crupe, murături, regim de carenţă ;

-locuinţe neigienice cu igrasie, întunecoase, îngrămădirea într-o singură cameră (gătesc, spală rufele, usucă obelile etc.) încât aerul este viciat, prea umed.

-devitaminizarea copiilor (legume, fructe) bolile carenţiale de vară, lipsa de vitamine, medicamente (cantitatea necesară faţă de masivitatea epidemiei) ;

-lipsuri organizatorice de combatere ;

-medicamente insuficiente (antigripale etc.)

Tratament ineficient cu sulfamide şi penicilină – rezistentă – ineficacitatea complicaţiilor (gripă, rujeolă, bronhopneumonie) :

-antigermin, contra tusei, amidopirin, colargol, supozitoare, camfor, aspirină, tusocalmin, specii pectorale ;

-deloc antipirin, deloc chinină, utile şi în gripă, rujeolă ;

-chinina profilactic in gripă.

În valul de gripă lipsa medicamentelor antigripale (la dispensar nici un medicament antigripal - amidopirin, aspirină, antinevralgic, calmante ale tusei) – nu s-a tratat convalescenţa postgripală şi postrujeolică (calciu, vit. D_2, vit. A, vit. C) ;

-în momentul principal epidemiologic nu s-a acţionat prompt ;

-prevederi bugetare 500 lei/an la 8700 locuitori, 6 bani de locuitor, cu totul insuficient ;

-prevederile decretului 73-mai puţină accesibilitate la dispensar ;

-vizitele profilactice şi asistenţa pînă la 3 ani, şcoli, salariaţi, tratamentul empiric, prezentare tardivă ;

-depistare activă grea, lipsa de cadre, greutăţile terenului, complexitatea problemelor la sate".

DISCUŢII

Cele 5 decenii care ne despart de marea epidemie din zona Hârlău şi comuna Belceşti (1953-1954) menţin interesul pentru tot ceea ce a însemnat evoluţia naturală a unor boli transmisibile faţă de starea epidemiologică actuală, semnificativ modificată.

În 1960-1961 se introduce în ţara noastră imunizarea sistematică - vaccinare primară şi 2 revaccinări, la copiii până la vârsta de 3 ani, cu produsul biologic D.T.P. (vaccinul diftero-tetanic-pertussis - Institutul Dr. I. Cantacuzino Bucureşti), cu o acoperire de peste 90%.

După patru decenii procesul epidemiologic prin tuse convulsivă a fost decisiv influienţat, prin absenţa manifestării epidemice şi cu o incidenţă medie de 3,9 $^{0}/_{0000}$ locuitori în judeţul Iaşi, pentru intervalul 1989-1998.

Vaccinarea antirujeolică a fost aplicată din 1979 cu produsul de import "Rouvax" (Franţa) şi din 1982 cu produsul românesc (V.V.R. - Institutul Cantacuzino) ; în timp, primovaccinarea se completează cu o revaccinare la vârsta de 7 ani.

Incidenţa bolii este influenţată treptat, evident înregistrând în judeţul Iaşi o medie de 42,0 $^{0}/_{0000}$ loc., pentru intervalul 1989-1998.

Procesul epidemiologic al rujeolei se mentine complex prin recrudescente limitate sau potenţiale, cu o deplasare a morbidităţii la şcolarii mari şi tineret, cu necesitatea unei strategii modulate în perspectiva eliminării şi eradicării bolii (3,4,5,7).

Epidemiile de gripă reprezintă o importantă şi permanentă problemă de sănătate, prin emergenţa posibilă a unor suşe virale pandemice şi a unor factori de risc particulari epidemiologiei moderne (6,8,9,10).

Caracterul de interferenţă subliniat de doctorul Dumitriu Ungureanu este deosebit de important. Ch. Dopter şi V. de Lavergne afirmau în acest context despre "infecţii contagioase şi epidemice care evoluează în acelaşi timp şi în aceleaşi medii cu rujeolă, procese care se grefează unul pe celălalt, se suprapun sau se intrica pentru a-şi conferi mutual un înalt caracter de gravitate" (1).

Fenomenul poate fi reconsiderat în actualitate prin starea de imunsupresie, care poate caracteriza segmente potenţiale de persoane receptive.

CONCLUZII

Sistemul de supraveghere şi control a bolilor transmisibile, chiar în contexte modificate, rămâne complex ; în cadrul acestor măsuri - referindu-ne şi la raportul doctorului D. Ungureanu - fondul de rezistenţă nespecifică pe plan comunitar, asigurarea resurselor prioritare pentru sănătate, starea de alertă şi de eficienţă a asistenţei medicale au o valoare esenţială.

BIBLIOGRAFIE

1. Dopter Ch, deLavergne V. La rougeole. Epidemiologie. vol. 1, 1925, 180-181.
2. Ungureanu D. Raport 209 din 18 martie 1954, privind epidemia de gripă şi rujeola din circ. sanitară Belceşti. Analiza situaţiei epidemiologice din zona Hârlău. 1954.
3. Oană C. Rujeola în judeţul Iaşi 1950-1986. Fond Arhivele Statului Iaşi, 6-7.
4. O.M.S. REH. Nr 41, 1996, 305-309.
5. Ion Nedelcu N, Ciufencu C. Epidemia de rujeolă din 1996-1997 din România. Analiza datelor de supraveghere. Opţiuni privind controlul eventualelor epidemii de rujeolă în populaţii înalt vaccinate. *Bact Virus Paraz Epidem* 1997 ; 42 (4) : 249-256.
6. Sousinia JC, Biraben JN, Amat Roze JM, Hubert A, Radier G. L'evolution actuelle des facteurs de risque. *La lettre de l'infectiologue* 1997 ; t XII (7) : 324-327.
7. Levy-Bruhl D. De la prediction des menaces epidemiques a leur prevention : L'exemple de la rougeole. *La lettre de l'infectiologue* 1997 ; t XII (7) : 332-333.
8. Hannouu C. Comment repondre a la prochaine pandemie de grippe ? *La lettre de l'infectiologue* 1997 ; t XII (7) : 334-336.
9. Chambaud L. L'Europe face au maladies transmissibles : l'apport communautaire. *La lettre de l'infectiologue* 1997 ; t XII (7) : 341-342.
10. Veyssier P. La grippe en l'an 2000 ; sommes-nous prets ? *La lettre de l'infectiologue* 2000 ; t XV (2) : 41-53.

RECENZIE

HIPERTIROIDISMUL

MIHAI RADU DIACONESCU

Iaşi, Editura Junimea, 2003
ediţia a 2-a

La sfârşitul anului 2003 a apărut, la Editura Junimea din Iaşi, monografia semnată de Prof. M. R. Diaconescu, intitulată „**Hipertiroidismul**".

Provenind dintr-un serviciu cu o veche şi bogată tradiţie în chirurgia tiroidiană, de care se leagă numele profesorilor I. Tănăsescu, Vl. Buţureanu, C. Lazăr, V. Strat, doctorul M. R. Diaconescu „recidivează" cu această a doua ediţie a monografiei dedicată sindroamelor hipertiroidiene. Aşa cum mărturiseşte autorul, volumul se înscrie ca un instrument de documentare şi instruire practică pentru cei preocupaţi de diagnosticul şi, mai ales, de tratamentul chirurgical al hipertiroidismului, într-un domeniu al patologiei endocrine cu numeroase necunoscute pe plan etiopatogenic şi dominat, încă, de controverse terapeutice.

Deşi este o reeditare a volumului „Hipertiroidiile", apărut în aceeaşi editură Junimea, în 1978, alături de Prof. Dr. Doc. C. Lazăr, actuala monografie este, de fapt, o nouă carte. Necesitatea reactualizării monografiei din 1978 rezidă din volumul foarte mare de cunoştinţe referitoare la etiopatogenia, fiziopatologia şi indicaţiile terapeutice care s-au adunat în acest interval de timp.

Pasiunea de o viaţă pentru chirurgia tiroidei şi a paratiroidelor a d-lui Prof. M.R. Diaconescu este binecunoscută în cercurile medicale ieşene şi naţionale, Domnia sa fiind autorul a numeroase articole şi capitole din tratate publicate pe această temă. Prof. M.R. Diaconescu a acumulat treptat o vastă experienţă în chirurgia hipertiroidiilor, debutul fiind elaborarea şi susţinerea unei apreciate teze de doctorat pe această temă, în 1974. Nu în ultimul rând, trebuie subliniat talentul scriitoricesc al autorului, un meşteşugar al frazelor logice, bine sistematizate, echilibrate, conţinutul ştiinţific fiind expus cursiv şi bine documentat.

Structura volumului este, în mare, asemănătoare cu a primei monografii : 250 pagini, trei mari capitole (etiopatogenie, clinică şi diagnostic, tratament).

Noţiunile de patogenie a hipertiroidiilor prezentate actualizat de către autor, oferă încă multe semne de întrebare specialiştilor. Mecanismele imunitare implicate în producerea bolii Basedow (denumită, mai nou, hipertiroidism imunogenic) permit noi orientări terapeutice, chirurgia fiind, în general, soluţia de rezervă în caz de eşec a tratamentului medical

Capitolul referitor la clinica şi diagnosticul formelor de hipertiroidie este foarte bogat cuprinzând pe larg analiza clinică, diagnosticul paraclinic al hipertiroidismului, diagnosticul diferenţial, formele etiopatogenice şi clinico-evolutive de hipertiroidism şi alte forme clinice particulare. Se insistă asupra metodelor moderne de diagnostic precizându-se un algoritm clar de explorare.

Sursă a multiple controverse în literatură, alegerea celor mai bune metode terapeutice în sindroamele hipertiroidiene face obiectul unei analize minuţioase în acest volum. După ce sunt prezentate cele trei principale modalităţi terapeutice (antitiroidiene de sinteză, iod radioactiv, chirurgie), precum şi o serie întreagă de discuţii între diverşi specialişti pe planul indicaţiilor, al modului şi momentului de aplicare, autorul concluzionează că tratamentul trebuie individualizat în raport cu mecanismul etiopatogenic, forma anatomo-clinică de boală şi terenul pacientului.

Sunt analizate cu atenţie pregătirea preoperatorie, moment important în secvenţa terapeutică la hipertiroidieni, precum şi modul de stabilire a momentului operator, pe baza unor criterii bine sistematizate. Se subliniază faptul că intervenţia trebuie efectuată de chirurgi antrenanţi, cu experienţă în intervenţiile pe glanda tiroidă, atât datorită excesului de hormoni (fiind necesară o manipulare blândă a glandei), cât şi vascularizaţiei abundente, cu risc major de sângerare. De remarcat este şi acurateţea şi corectitudinea cu care Prof. M.R. Diaconescu redă diferitele tehnici operatorii şi indicaţiile lor, capitol completat de desene. Se insistă şi pe recomandările mai recente de extindere a intervenţiilor în aceste afecţiuni benigne, chiar până la tiroidectomii totale.

Complicaţiile postoperatorii reprezintă un alt subcapitol subliniindu-se problemele majore ale chirurgiei tiroidiene, lezarea nervilor recurenţi şi a glandelor paratiroidiene.

În final, autorul realizează o descriere pe larg a indicaţiilor şi contraindicaţiilor tratamentului chirurgical în hipertiroidii, stabilite şi în urma unei strânse colaborări cu specialistul endocrinolog. Sintetizând datele dintr-o literatură exhaustivă, combinate cu o experienţă personală bogată de aproape patru decenii de chirurgie tiroidiană, autorul subliniază ideea conform căreia "fiecare hipertiroidian care trebuie operat are propriul său destin biologic, ceea ce obligă chirurgul dedicat acestei patologii, în afara dobândirii abilităţii tehnico-tactice, la o responsabilitate maximă în formularea indicaţiilor, analiza riscurilor şi evaluarea rezultatelor postoperatorii".

Totodată, cartea se constituie într-o provocare la meditaţie şi căutări în perspectiva obţinerii standardului de aur în tratamentul acestor afecţiuni.

Bazat pe o bogată experienţă chirurgicală şi pe studiul unei bibliografii recente exhaustive (664 indici bibliografici) manualul conceput în stil modern este uşor de parcurs datorită manierei concise, ordonate şi clare, fiind sistematizat didactic.

Apariţia acestei cărţi reprezintă un eveniment editorial deosebit, îmbogăţind literatura de specialitate, fiind utilă studenţilor, rezidenţilor de chirurgie, specialiştilor în chirurgia endocrinologică.

Prof. dr. E. Târcoveanu

VIAŢA S.M.N.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE 2003

LUNA IANUARIE

1. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (10 ianuarie)

a) Validarea diagnosticului în studiile clinice şi populaţionale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Botez

b) Metode de cunoaştere şi de studiu a morbidităţii şi factorilor de risc în populaţii teritoriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. J. Mica

c) Prevenirea artropatiilor şi rezolvarea medicală/recuperatorie a bolnavilor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Gaube

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (16 ianuarie)

a) Dislepidemia în diabetul zaharat - consideraţii etiopatogenice şi terapeutice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Bela Belovici

b) Diagnosticul etiopatogenic al insuficienţei cardiace drepte - o problemă pentru practician (prezentare de caz). Dr. Elena Strobescu, Dr. Anca Ignat, Dr. Gabriela Frăsineanu

c) Neuropatia autonomă cardiacă diabetică (prezentare de carte). Dr. Elena Strobescu

d) Carvedilol - Studiul Carmen. Oana Voinea - reprezentant medical firma Hoffman La Roche

3. SECŢIA NEUROLOGIE (21 ianuarie)

a) AVC ischemic si dolicoectazia arterelor intracraniene. Dr. Diana Hodorog

b) Complicaţii neurologice în 2 cazuri de Sdr. Pancoast-Tobias. Dr. Simona Andronic

4. SECŢIA CHIRURGIE (30 ianuarie)

a) Exereze lărgite în cancerul gastric. Dr. D. Andronic, Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Prof. Dr. C. Pleşa, Conf. Dr. D. Niculescu, Conf. Dr. Şt. Georgescu, Conf. Dr. N. Dănilă, Dr. C. Lupaşcu, Dr. Elena Cotea, Dr. V. Filip, Dr. G. Dimofte, Dr. Niculina Florea, Dr. D. Ferariu

b) Şuntul peritoneo-venos, modalitate de tratament a asicitelor refractare la tratament conservator. Dr. A. Grigorovici, Dr. R. Dănilă, Dr. V. Gavrilovici, Dr. C. Velicescu

c) Programul de educaţie continuă sponsorizat de Societatea Română de Microchirurgie reconstructivă. Dr. D. Pieptu, Dr. M. Ionac

d) Un caz de tumoră stromală gastrică - raritate clinică şi histopatologică. Dr. A. Grigorovici, Dr. V. Gavrilovici, Dr. M. Moruzi, Dr. D. Ciobanu, Dr. D. Negru, Dr. Alina Pleşa

LUNA FEBRUARIE

1. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (6 februarie)

a) Aprecierea viabilităţii miocardice post infarct miocardic acut (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Paloma Manea

b) Etiopatogenia nefropatiei diabetice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Bogdan

c) XENDOS - XENICAL în prevenirea diabetului zaharat. Oana Voinea - reprezentant firma Hoffman La Roche

2. SECŢIA PNEUMOLOGIE (7 februarie)

a) Strategia Dots în judeţul Iaşi ; rezultate după 5 ani. Prof. Dr. T. Mihăescu, Dr. Adriana Sorete Arbore

b) Aspecte ale evoluţiei endemice prin tuberculoză în municipiul Bucureşti, în anul 2002. Prof. Dr. C. Didilescu, Dr. T. Palaghianu, Dr. A. Ştefănescu, Dr. Mirela Tudorache, Dr. Manuela Gheorghiu, Dr. Aristiţa Lichiardopol

c) Rezultatele supravegherii epidemiologice a infecţiilor nosocomiale în Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi, în perioada 2002-2003. Conf. Dr. Doina Azoicăi

d) Diagnostic rar într-un caz de infecţie pulmonară severă la o tânără (prezentare de caz). Dr. Cristina Grigorescu, Dr. Daniela Boişteanu, Dr. A. Aramă

e) Expresia morfologică a carcinomului cu metastaze pulmonare (prezentare de caz). Dr. Irina Chiseliţă, Prof. Dr. Gioconda Dobrescu

f) Informare privind "Ziua Mondială a Tuberculozei". Dr. Violeta Cojocariu

3. SECŢIA FARMACOLOGIE (14 februarie)

a) Implicaţii normale şi patologice ale manganului şi magneziului în organism (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Sofia Bistriceanu

b) Oxilipinele - o nouă clasă de lipide biologic active. Prof. Dr. M. Nechifor

4. SECŢIA OFTALMOLOGIE (26 februarie)

a) Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul edemului macular cistoid (referat general). Dr. D. Brănişteanu, Prof. Dr. D. Chiseliţă

b) Dificultăţi terapeutice la un pacient cu pseudotumoră orbitară bilaterală (caz clinic). Dr. V. Rusu, Dr. M. Robu

c) Screening oftalmologic în cadrul programului "Ajutaţi copiii să spere" (caz clinic). Dr. Camelia Bogdănici, Dr. Corina Lupaşcu, Dr. Alice Preutesei, Dr. Cornelia Ciobanu, Dr. Elena Spac, Dr. C. Postolache

LUNA MARTIE

1. SECŢIA FARMACIE (7 martie)

a) Prepararea şi caracterizarea lipozomilor farmaceutici (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Odette Roguţ

b) Importanţa fitoestrogenilor în terapeutică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Anca Dragomirescu

c) Metode de analiză a alfatoxinelor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr.Cornelia Mircea

d) Reprezentarea Companiei Farmaceutice Beaufour irsen

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (20 martie)

a) Sistemul antioxidant în ateroscleroză (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Florentina Palade

b) Sindromul Launois-Bensaude între istorie şi actualitate (prezentare de caz). Dr. Laura Ciobanu, Dr. D. Baltag, Dr. B. Ignat

c) Simbol şi cotidian în medicină (lucrare originală). Dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

d) Monopril. Farm. Camelia Chirică - reprezentant firma Bristol-Myers Squibb

3. SECŢIA PNEUMOLOGIE (21 martie)

a) Situaţia sistemului de sănătate românesc (reformă, privatizare şi forţă de muncă) în opinia Spitalului Clinic de Pneumologie Iaşi (studiu realizat în colaborare cu Biroul Internaţional al Muncii, Geneva). Dr. A. Cernomaz, Dr. A. Cozma, Dr. C. Cojocaru, Prof. Dr. T.Mihăescu

b) Cauzele hiperleucocitozelor reactive. Dr. Elena Popa

c) Există o legătură între depresie si evoluţia pacienţilor cu tuberculoză pulmonară BK pozitivă? Dr. Valentina Eşanu, Dr. N. Trocin, Prof. Dr. T. Mihăescu

d) Boala exosteozată ereditară multiplă - condrom gigant de perete toracic. Dr. C. Mitrofan, Dr. L. Farmatu, Dr. C. Lovin, Dr. Cristina Moldovanu, Dr. G. Iosep, Dr. S. Bolog

e) Afecţiuni agravante ale tuberculozei pulmonare la copil. Dr. Nicoleta Brânză, Dr. Cristina Creţu

4. SECŢIA CHIRURGIE (27 martie)

a) Diverticul Zenker. Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Dr. C. Lupaşcu, Prof. Dr. C. Pleşa, Prof. Dr. M. Chifan, Dr. G. Dimofte, Dr. Felicia Crumpei, Dr. R. Moldovanu, Dr. Simona Niculescu

b) Laparostomia în tratamentul infecţiilor grave intraperitoneale. Conf. Dr. Cristina Dăscălescu, Dr. Lidia Andreescu, Dr. Al. Grigorovici, Dr. L. Dodu, Dr. I. Huţanu

c) Plagă toracică transfixiantă cu retenţie de corp străin. Dr. C. Moroşanu, Dr. I. Preda, Dr. C. Roată, Dr. Laura Ciuhodaru, Dr. Carmen Buga, Prof. Dr. Şt. Mihalache

5. SECŢIA PEDIATRIE (27 martie)

a) Sindromul de malnutriţie- factor de prognostic rezervat la copilul dializat. Prof. Dr. O. Brumaru, Dr. Mihaela Munteanu, Dr. Codruţa Haliţchi

b) Prezentare medicament. Firma Pfizer

c) Endocardită infecţioasă (prezentare de caz). Clinica I Pediatrie

d) Sindrom de compresiune mediastinală (prezentare de caz). Clinica a IV-a Pediatrie

6. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (27 martie)

a) Manifestări neurologice în infecţia cu HIV-SIDA. Dr. E. Moldovan

b) Requip în tratamentul Parkinsonului - studiu preliminar. Dr. Florentina Danciu, Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Pseudotumor cerebri. Dr. Cristina Băluţ

7. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (28 martie)

a) Profilaxia hepatitei virale A. Dr. E. Iacob

b) Actualităţi privind expunerea profesională la radiaţii ionizante în România. Dr. Mihaela Ghineţ

c) Caracteristicile expunerii profesionale la radiaţii ionizante a personalului din sectorul asistenţei medicale. Dr. Mihaela Ghineţ

d) Probleme actuale şi controverse privind etiopatogenia astmului bronşic. Dr. Letiţia Doina Duceac

LUNA APRILIE

1. SECŢIA DERMATOLOGIE (7 aprilie)

a) Cercetări cu privire la etiopatogenia şi profilaxia psoriazisului. Dr. Liliana Jurca

2. SECŢIA ANESTEZIE ŞI TERAPIE INTENSIVĂ (10 aprilie)

a) Fiziopatologia ARDS. Dr. Liliana Colar

b) Suportul ventilator în ARDS. Dr. D. Dăscălescu

c) Terapia non-ventilatorie în ARDS. Dr. Sînziana Patraulea

d) Prezentare de caz. Dr. Sînziana Patraulea

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (17 aprilie)

a) Identificarea ischemiei miocardice prin probe de stress (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Paloma Manea

b) Stresul oxidativ în etiopatogenia aterosclerozei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Bobulescu

c) Sfântul care zbura (prezentare cu tematică religioasă). Şef lucrări dr. Laura Ciobanu

d) Abordul hipertensiunii arteriale cu Psysiotens la pacienţii cu sindrom X metabolic. Dr. Alina Radu - reprezentant medical firma Solvay Pharma

4. SECŢIA MORFOLOGIE (17 aprilie)

a) Semnificaţia modificărilor vasculare în limfadenopatii. Prof. Dr. Maria Sultana Mihailovici, Dr. S. Teleman, Dr. D. Feraru, Dr. Carmen Botezatu

b) Septicemie cu Cryptococcus neoformans la un copil cu HIV pozitiv (prezentare de caz). Dr. Doina Mihăilă, Dr. Doina Butcovanu, Dr. P. Plămădeală, Dr. Liliana Varlam

c) Leiomiosarcom cardiac (prezentare de caz). Dr. Doina Butcovanu, Dr. Doina Mihăilă, Prof. Dr. G.I.M. Georgescu

d) Carcinom anaplazic tiroidian (prezentare de caz). Dr. Delia Ciobanu, Prof. Dr. Niculina Florea, Dr. D. Feraru, Dr. Loretta Cozma, Prof. Dr. E. Carasievici

5. SECŢIA FARMACOLOGIE (17 aprilie)

a) Oxazolidinele şi importanţa lor terapeutică. Prof. Dr. M. Nechifor

b) Tehnici şi metode de evaluare şi cuantificare a eficacităţii medicaţiei antidepresive (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cristina Văideanu

6. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (21 aprilie)

a) Rezultatele unor cercetări epidemiologice privind prevalenţa purtătorilor de streptococ beta hemolitic grup A şi eficienţa măsurilor de neutralizare a potenţialului de sursă a acestora (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Chiriţă

b) Evaluări clinico-epidemiologice asupra utilizării metodelor contraceptive la nivel mondial în România (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Cozma

c) Validarea diagnosticului bolilor în studii clinice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Botez

d) Prevenirea artropatiilor şi rezolvarea medicală/recuperatorie a bolnavilor. Metode, posibilităţi medicale şi balneofizioterapeutice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Gaube

e) Metode de cunoaştere şi de studiu a morbidităţii factorilor de risc şi a consumului medical în populaţii teritoriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. J. Nica

7. SECŢIA CHIRURGIE (24 aprilie)

a) Stadializarea preoperatorie a cancerului de esofag (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Păcurariu

b) Diverticul Zenker - 2 cazuri clinice. Dr. V. Scripcariu, Dr. V. Gavrilovici

c) Apendicită acută cu abces rezidual localizat atipic (caz clinic). Dr. G. Dimofte, Dr. L. Dubei, Dr. Lili Lozneanu, Dr. Corina Ursulescu, Dr. Felicia Crumpei

LUNA MAI

1. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (13 mai)

a) Rolul oxidului nitric în bolile autoimune sau mediate autoimun şi în diabetul zaharat tip II (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Mihaela Şotropa

b) Particularităţile hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip II şi în scăderea toleranţei la glucoză (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Gabriela Ifteni

c) Tratamentul osteoporozei cu Fosamax 70 mg : eficienţă şi complianţă maximă. Dr. R. Damian - reprezentant firma MSD (Merk Sharp&Dohme)

2. SECŢIA RADIOLOGIE (14 mai)

a) Boala Paget osoasă. Dr. Oana Arhire, Dr. Marcela Ioja

b) Evaluarea ecografică a chistului hidatic abdominal. Dr. Anca Drăgean, Dr. Felicia Crumpei

3. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (26 mai)

a) Metode şi mijloace de prevenţie în astmul bronşic la copil. Succese şi limite (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Letiţia Doina Duceag

b) Implicaţiile medicale şi socio-economice nefavorabile determinate de hepatita virală B, în variate categorii populaţionale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Duca

c) Evaluări epidemiologice ale incidenţei şi prevalenţei unor cauze de morbiditate la unele categorii de tineri adulţi din Moldova (România) (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Botez

d) Consideraţii epidemiologice, clinice şi de laborator privind impactul asupra stării de sănătate la nivel populaţional urmare a promovării contracepţiei hormonale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A.Gh.T. Cozma

e) Consumul medical şi factorii care-l condiţionează în populaţii teritoriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. J. Nica

f) Influenţa factorilor externi asupra creşterii şi dezvoltării copiilor de la 0 la 3 ani (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D.F. Petrariu

4. SECŢIA PNEUMOLOGIE (30 mai)

a) Implicaţii imunologice în sindromul hematologic de stress. Dr. Elena Popa

b) Atitudinea şi cunoştinţele cu privire la fumat a personalului Universităţii Tehnice "Gh. Asachi" Iaşi. Dr. C. Cojocaru, Dr. Cristina Creţu

c) Dedicaţie Zilelor Mondiale Fără Tutun. Dr. Antigona Trofor

d) Salmoneloza pleurală. Dr. Daniela Diculencu, Dr. C. Mitrofan

5. SECŢIA OTONEUROLOGIE ŞI AUDIOLOGIE (29 mai)

a) Neurobiologia surdităţii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Corina Butnaru

b) Metode de explorare paraclinice în neurinomul de acustic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. B. Oprişan

LUNA IUNIE

1. SECŢIA OTONEUROLOGIE ŞI AUDIOLOGIE (5 iunie)

a) Etiopatogenia sinuzitelor la copii. Dr. Melania Dabija

b) Diagnosticul diferenţial al otoragiilor. Dr. Carmen Chiorăscu

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (9 iunie)

a) Fiziopatologia hipertensiunii arteriale esenţiale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Iliescu

b) Polichistoza hepato-renală asimptomatică diagnosticată la un pacient de 39 ani (prezentare de caz). Dr. Sînziana Lovin, Şef lucrări dr. Laura Ciobanu, Dr. Corina Dima

c) Pilula întâlnirii. Şef lucrări dr. Laura Ciobanu

d) SORTIS - prezentarea studiului ASCOT. Dr. Veronica Roşu - reprezentant firma Pfizer

3. SECŢIA RADIOLOGIE (11 iunie)

a) Aspecte ecografice ale chistului de coledoc la adult. Dr. Andreea Constantinescu, Dr. Felicia Crumpei

b) Biostatistica - elemente introductive. Dr. S. Ghiorghiu

4. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (19 iunie)

a) Posibile corelaţii între hipercolesterolemie şi AVC. Prof. Dr. Cornelia Zaharia, Dr. Valerica Tudorică

b) Disfuncţiile nervilor cranieni în domeniul oro-facial. Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Între adevăr şi miracol. Prof. Dr. T. Stamate

5. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (24 iunie)

a) Aprecierea funcţionalităţii miocardice prin echocaediografie (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Paloma Manea

b) Rolul ficatului în reglarea hemodinamică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Lucia Corina Dima Cozma

c) Pilula întâlnirii

d) ACCUPRO - inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei cu studii doveditoare în ameliorarea disfuncţiei endoteliale. Dr. Veronica Roşu - reprezentant medical Compania Pfizer

6. SECŢIA CHIRURGIE (26 iunie)

a) Necesitatea rezecţiei de mandibulă în carcinoamele cavităţii orale. Prof. Dr. D. Gogălniceanu, Prof. Dr. Eugenia Popescu, Dr. C. Mihai, Dr. Gr.D. Mihalache, Dr. M. Ciofu

b) Litiaza veziculară după intervenţiile gastrice. Posibilităţile şi limitele laparoscopiei. Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Conf. Dr. D. Niculescu, Dr. Şt. Georgescu, Dr. C. Bradea, Dr. D. Lăzescu, Dr. Oana Epure, Dr. Diana Andone

c) Duodenopancreatectomia cefalică de indicaţii diverse. Dr. Fl. Grecu

d) Boala ereditară exostozantă multiplă - condrom de perete thoracic. Dr. C. Mitrofan, Dr. L. Farmatu, Dr. C. Lovin, Dr. S. Bolog

7. SECŢIA GERIATRIE GERONTOLOGIE (26-28 iunie)

Congres Naţional de Geriatrie-Gerontologie "CALITATEA VIEŢII VÂRSTNICULUI"

LUNA IULIE

1. SECŢIA FARMACIE (3 iulie)

a) Compuşi bioactivi din *Alliu cepa* (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Gabriela Tataranga

b) Antiinflamatoare nesteroidiene (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Genoveva Horeanu

c) Prezentarea portofoliului de produse farmaceutice – Abbot Laboratoires

2. SECŢIA ORL (7-9 iulie)

Al VI- lea Curs Internaţional de Chirurgie a osului temporal. Organizator Prof. dr. D. Mârţu

Cursul susţinut de : Prof. dr. P. Claros–Spania, Prof. dr. D. Mârţu–România, Prof. dr. C. Barajados–Spania, Şef lucrări dr. L. Rădulescu–România

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (8 iulie)

a) Tratamentul imunosupresor în transplantul renal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Irina Buhaescu

b) Afectarea vasculară structurală şi funcţională la pacienţii non-renali : descriere, determinanţi, impact patologic, analiza critică a metodei de lucru (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. P. Gusbeth-Tatomir

c) Probleme de diagnostic la un caz cu sindrom ascito-edematos. Dr. G. Veisa

d) Pilula întâlnirii. Prof. dr. Gh. Macarie

e) Memo -prezentare generală. Dr. B. Nedelcu - reprezentant firma Pharco

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (15 iulie)

a) Tulburări ale metabolismului lipidic în ateroscleroză (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Florentina Palade

b) Acţiunea agenţilor farmacologici asupra microcirculaţiei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Negru

c) Conceptul actual asupra genezei şi evoluţiei aterosclerozei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Turiceanu

d) Teoria factorilor în esenţa lumii reale. Şef lucrări dr. Ecaterina Hanganu-Turtureanu

LUNA SEPTEMBRIE

1. SECŢIA NEUROLOGIE-STOMATOLOGICĂ (4 septembrie)

a) Sindromul de oboseală în scleroza multiplă. Dr. Maria Rodica Prodan, Dr. D. Cuciureanu, Dr. D. Nacomecinii

b) Manifestări cerebrale în sarcoidoză. Dr. Nicoleta Filip

c) Farmacodinamica epilepsiei. Dr. Oana Despina, Prof. dr. L.Pendefunda

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (9 septembrie)

a) Consecinţele clinico-terapeutice ale modificărilor cardio-vasculare din ciroza hepatică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Lucia Dima-Cozma

b) Tratamentul complex al tensiunii arteriale din sindromul metabolic şi din diabetul zaharat tip II (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Gabriela Ifteni

c) Pilula întâlnirii. Şef lucrări dr. Laura Ciobanu

d) Celebrex - profil de siguranţă cardio-vasculară şi hepatică. Farm. Monica Adamovici - reprezentant medical firma Pfier

3. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (18 septembrie)

a) Managementul statusului epileptic convulsiv generalizat. Dr. Valerica Tudorică, Dr. Cornelia Zaharia, Dr. F. Trifan, Dr. Carmen Albu

b) Manifestări neurologice în etilismul cronic. Prof. dr. Felicia Ştefanache, Dr. D. Cuciureanu, Dr. Paula Ionescu, Dr. A. Olaru

c) Studiul potenţialelor evocate vizual în scleroza multiplă forma remitent -remisivă şi primar progresivă. Dr. Cornelia Zaharia, Dr. Valeria Tudorică, Dr. Carmen Albu, Dr. F. Trifan, Dr. Denisa Parcoveanu

4. SECŢIA ANATOMIE ŞI ANATOMIE CLINICĂ (25 septembrie)

a) Organogeneza şi morfologia glandei mamare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Mihaela Tătaru

LUNA OCTOMBRIE

1. SECŢIA DE NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (2 octombrie)

a) Tratamentul patologiei extrapiramidale cu Ropinirol -studiu preliminary. Prof. Dr. L. Pendefunda, Dr. Florentina Danciu

b) Study on the effects of professional exposure to radiofrequency and extremly low frequemcy electromagnetic fields on peripheral nervous system. Dr. Karmenina Reaboiu

c) Actualităţi privind organizarea generală a sistemelor care controlează mişcarea. Dr. Maria Rodica Prodan, Prof. Dr. Felicia Ştefanache, Dr. D. Naconecinii, Dr. Oana Trifan

2. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (10 octombrie)

a) Boala inflamatorie intestinală - mecanisme etiopatogenice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Toader

b) Cancerul rectal. Situaţie epidemiologică într-un spital din Moldova (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Constantinescu

3. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (10 octombrie)

a) Aspecte anatomofuncţionale ale aparatului reproducător induse de factori endogeni şi exogeni. Dr. Irina Ligia Mihalache

4. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (10 octombrie)

a) Noi cercetări asupra efectelor biologice a apei sărăcite în deuterium. Dr. W. Bild et al.

5. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (17 octombrie)

a) Particularităţi privind intoxicaţia cu CS_2. Dr. Irina Ligia Mihalache

6. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (20 octombrie)

a) Diabetul zaharat tip 2 şi îmbătrânirea organismului uman. Prof. Dr. J. Hurjui

b) Dislipidemiile la vârstnici. Dr. Elena Strobescu, Dr. Nelia Zmeu, Prof. Dr. J.Hurjui

c) Evaluarea riscului cardiovascular la vârstnici. Dr. D. Munteanu Dr. Maria Stătescu, Dr. Elena Strobescu, Dr. Cristina Gavrilescu, Prof. Dr. J. Hurjui

d) Boli pulmonare cu afectare pericardică la vârsta a III-a. Dr. Maria Stătescu, Dr. D. Munteanu, Dr. Elena Strobescu, Dr. Cristina Gavrilescu, Dr. Irina Cotea, Dr. Crenguţa Paraschiv

7. SECŢIA ANESTEZIE-TERAPIE INTENSIVĂ (22 octombrie)

a) Anestezia periduralā în chirurgia pediatrică. Dr. V. Munteanu

b) Aspecte etice în anestezia din chirurgia pediatrică. Dr. A. Savu

c) Prezentare medicament. Dr. Bogdana Macovei - reprezentant firma GlaxoSmithKline

8. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (23 octombrie)

a) Sindromul Ramsay -Hant asociat cu meningita zosteriană. Dr. Mihaela Luca, Dr. Carmen Dorobăţ, Dr. V. Luca

b) Transcranial Doppler în prevenirea Stroke-ului. Prof. Dr. L. Pendefunda, Dr. Julieta Carmen Pendefunda, Dr. Carmen Nicoleta Filip, Dr. Liliana Cucoş

c) Tratamentul tetraparezelor în mielopatia spondilotică cervicală la vârstnici. Dr. Şt. Iencean

9. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (28 octombrie)

a) Posibilităţi şi limite în explorarea imagistică hepato-bilio-pancreatică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Gologan

b) Tratamentul cancerului rectal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Constantinescu

10. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (29 octombrie)

a) Monitorizarea continuă la bolnavul hipertensiv (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Iliescu

b) Acumularea riscului cardiovascular o dată cu înaintarea în vârstă a persoanelor din studiu (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Munteanu

c) Pilula întâlnirii. Şef lucrări dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

d) Alid Pharma - Portofoliu de produse. Dr. Crenguţa Lupan - reprezentant firma Alid Pharma

11. SECŢIA MORFOLOGIE (30 octombrie)

a) Corelaţii cito-histologice în patologia seroasei peritoneale. Prof. Dr. Maria Sultana Mihailovici

b) Mezoteliu reactiv şi tumoral pleuro-pericardic. Dr. Doina Butcovanu, Dr. M. Danciu, Dr. Luminiţa Ivan, Prof. Dr. Maria Sultana Mihailovici

c) Hemangioendoteliomul epitelioid de părţi moi - prezentare de caz. Dr. Doina Mihăilă

d) Carcinoid de colon ascendent diagnosticat preoperator pe endobiopsie -prezentare de caz. Dr. D. Ferariu, Dr. M. Danciu, Dr. Alcora Brumă, Dr. Delia Ciobanu Apostol, Dr. Niculina Florea, Prof. Dr. Maria Sultana Mihailovici

12. SECŢIA CHIRURGIE (30 octombrie)

a) Colecistectomia laparoscopică la vârstnici. Prof. Dr. E. Târcoveanu, Dr. D. Niculescu, Dr. Şt. Georgescu, Dr. Fl. Zugun, Dr. Oana Epure, Dr. C. Bradea, Dr. R. Moldovanu

b) Indicaţiile actuale ale protezării articulare a genunchiului. Dr. P. Botez

c) Unele aspecte actuale ale gerontochirurgiei. Dr. C. Dogaru, Dr. V. Gavrilovici, Dr. I. Radu, Dr. Camelia Chifu, Prof. Dr. Cr. Dragomir

13. SECŢIA PEDIATRIE (30 octombrie)

a) Actualităţi în patologia esofagiană la copil. Dr. M. Burlacu

b) Terapia de descaladare în pneumonia nosocomială. Dr. V. Munteanu

c) Aspecte etice în anestezia pediatrică. Dr. Anca Savu

14. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (30octombrie)

a) Meningita TBC la copil. Dr. C. Luca, Dr. A. Teodor, Dr. C. Dorobăţ

b) Tratamentul herpes-zoster al feţei. Experienţa pe 5 ani. Dr. C. Manciuc, Dr. C. Luca, Dr. V. Luca

c) Azitromicina-o alternativă terapeutică în bolile infecţioase. Dr. C. Manciuc, Dr. V. Miftode, Dr. C. Luca

15. SECŢIA PNEUMOLOGIE (30 octombrie -1 noiembrie)

a) Conferinţa de Pneumologie INSPIR Iaşi 2003

16. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (31 octombrie)

a) Tratamentul chirurgical al fracturilor coloanei vertebrale toraco-lombare -referat general. Dr. C. Popescu

17. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (31 octombrie)

a) Date generale privind toxicitatea CS_2 - efecte asupra organismului. Dr. Irina Ligia Mihalache

18. SECŢIA PSIHIATRIE (31 octombrie)

a) Tulburări cognitive ce apar în procesele expansive intracraniene. Dr. Liliana Gabriela Mihalache

b) Criterii diagnostice şi clinice în tulburarea afectivă bipolară I. Dr. Alexandra Bolos

c) Particularităti biologice, psihologice şi sociale ale vârstei a III-a. Dr. A.L. Dincă

d) Antipsihoticele atipice. Dr. Carmen Covrig

e) 30.10-01.11.2003 Zilele Spitalului Clinic de Psihiatrie „SOCOLA": "AGRESIVITATEA IN BOALA PSIHICA" - Simpozion Naţional

LUNA NOIEMBRIE

1. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (3 noiembrie)

a) Metode de diagnostic ale cancerului hepatic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Alina Cenuşă

2. SECŢIA GERIATRIE GERONTOLOGIE (3 noiembrie)

a) Disfuncţia endoteliului vascular şi ateroscleroza. Dr. Elena Strobescu, Dr. Cristina Gavrilescu, Dr. Rodica Waszkiewicz, Dr. Rodica Ghiuru, Dr. Cristina Strobescu

b) Boala de reflux şi bolile respiratorii cronice la bătrâni. Dr. Rodica Waszkiewicz, Dr. Sanda Pătraşcanu, Dr. Maria Stătescu, Dr. Rodica Bezerghian

c) Hipertrofia ventriculară stângă-factor predictiv al insuficienţei cardiace la vârstnici. Dr. Maria Stătescu, Dr. Rodica Waszkiewicz, Dr. Sanda Pătrăşcanu, Dr. Rodica Bezerghian

3. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (6 noiembrie)

a) Patogeneza hipertensiunii intracraniene idiopatice. Dr. S. Ienceanu

b) Bornaviruşii ca enzime de conversie ale prionilor în maladia Scrapie. Dr. Gr. Mititelu, Dr. I. Bourceanu

c) Probleme de diagnostic şi tratament în maladia Norton. Dr. Maria Rodica Prodan, Dr. D. Cuciureanu, Dr. Carmen Ralea

4. SECŢIA PEDIATRIE (6 noiembrie)

a) Cistinoza nefropatică infantilă (prezentare de caz). Clinica a-II-a Pediatrie

b) Firma Pfeizer - prezentare de medicament

c) Obstacolul piloric la copil (prezentare de caz). Clinica Chirurgie Pediatrică

d) O problemă de diagnostic în malformaţiile tractului urinar la copil (prezentare de caz). Clinica a IV-a Pediatrie

5. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (7 noiembrie)

a) New bioactive angiotensins : formation pasthways and functional involvements. Acad. Prof. Dr. I. Haulică et al.

b) Characterization on intracellular angiotensin II contractile effects in insolated rat aorta. Prof. Dr. Gh. Petrescu et al.

c) Pharmacological doses effects of angiotensin 1-7 on isolated rat portal venin. Dr. B. Gurzu

6. SECŢIA GERIATRIE GERONTOLOGIE (10 noiembrie)

a) Neuropatia autonomă cardiacă-factor de risc cardio-vascular. Dr. Elena Strobescu, Dr. Cristina Gavrilescu, Dr. D. Munteanu

b) Rolul substanţelor antioxidante în prevenirea îmbătrânirii. Dr. Cristina Gavrilescu, Dr. Elena Stobescu, Dr. Elena Raucescu, Dr. D. Munteanu, Dr. Maria Stătescu, Dr. Irina Cotea, Dr. Crenguţa Paraschiv, Dr. Irina Esanu, Prof. Dr. J. Hurjui

c) Valvulopatiile degenerative în patologia vârstnicului. Dr. Sanda Pătrăşcanu, Dr. Rodica Waszkiewicz, Dr. Irina Pătrăşcanu

7. SECŢIA FARMACIE (14 noiembrie)

Simpozionul : "CALITATEA ALIMENTULUI SI SECURITATEA ALIMENTARA"

8. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (14 noiembrie)

a) Diagnosticul accidentelor vasculare hemoragice la adultul tânăr - referat general. Dr. Cristina Carilean

b) Microanatomia chirurgicală a arterei carotide interne -referat general. Dr. Ziyrd Faiyad

9. SECŢIA PNEUMOLOGIE (19 noiembrie)

a) Apneea de somn şi BPOC. Conf. Dr. Daniela Boişteanu, Dr. Mioara Matei, Dr. Cristina Creţu

b) GOLD - faza V: noi direcţii de dezvoltare. Dr. Sabina Antoniu, Prof. Dr. Tr. Mihăescu

c) Raport de audit asupra organizării Conferinţei Internaţionale de Pneumologie „INSPIR 2003". Prof. Dr. Tr. Mihăescu. Ec. Ana Jechel

d) Minitoracotomia de bridare-drenaj vs. Drenajul pleural prin pleurotomie a minima în managementul epidemelor pleurale. Dr. L. Farmatu, Dr. C. Mitrofan, Dr. S. Bolog, Dr. A.M. Ghiţă, Dr. Cristina Moldovanu, Dr. G. Iosep, Dr. Iulia Jitaru

e) Fibrotorax posttuberculos - prezentare de caz. Dr. A. Cernomaz

10. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (20 noiembrie)

a) Analgezia prin acupunctură. Dr. Carmen Nicoleta Filip

b) Integrarea corticală a degetelor de la picior transferate microchirurgical pentru reconstrucţia mâinii mutilate. Conf. Dr. T. Stamate, Dr. A. Budurca, Dr. Mariana Stamate

c) Managementul Stroke-ului ischemic. Dr. Maria Rodica Prodan, Dr. D. Cuciureanu, Dr. Alina Besneag, Dr. Camelia Ralea

11. **SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (21-22 noiembrie)

Simpozion Naţional : "MEDIUL ŞI SĂNĂTATEA"

12. SECŢIA PEDIATRIE (21 noiembrie)

a) Tratamentul hipertensiunii arteriale la copil (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cristina Gavrilovici

b) Tratamentul refluxului vezico-ureteral primar la copil (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Russu

c) Embriofetopatie cu citomegalovirus. Prof. Dr. Stela Goţia, Dr. Alina Murgu, Prof. Dr. Evelina Moraru, Dr. C. Ailoaiei, Dr. Aurica Rugină, Dr. Elena Bejan, Dr. Loredana Guzganu

d) O problemă de diagnostic în malformaţiile de tract urinar la copil - prezentare de caz. Clinica a IV-a Pediatrie

13. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (26 noiembrie)

a) Afectarea vasculară structurală şi funcţională la pacienţii cu IRC prin supleere renală (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. P. Gusbeth Tatomir

b) Tulburări metabolice la pacienţii cu IRC (Malnutriţia proteino-calorică). Dr. Liviu Segall

c) Controlul hipertensiunii arteriale în dializa peritoneală. Dr. Laura Florea

d) Pilula intâlnirii. Elemente de spiritualitate la comunităţile umane preistorice. Cercetitor principal Dr. V. Chirică

e) Ferro-Folgamma şi Oxytex - pentru o viaţă sănătoasă la timpul present. Dr. Mihaela Jităreanu - reprezentant Compania Worwag

14. SECŢIA CHIRURGIE (26 noiembrie)

a) Lansare de carte : "Hipertiroidismul". Autor Prof. Dr. M.R. Diaconescu

b) Despre profesorul Ion Juvara. Dr. V. Răzeşu - Piatra Neamţ

15. SECŢIA ONCOLOGIE-BIOLOGIE TUMORALĂ (28 noiembrie)

a) Cancerele colo-rectale. Actualităţi în etiopatogenie şi tratament. Rolul factorilor genetici în etiologia cancerelor colo-rectale. Dr. Cristina Elena Parau

b) Actualităţi în chimioterapia cancerelor colo-rectale

16. SECŢIA PSIHIATRIE

a) Sindromul afectiv organic. Dr. Liliana Gabriela Mihalache

b) Tulburări depresive. Istoric, epidemiologie, diagnostic. Dr. P. Ifteni

c) Noi orientări terapeutice în tulburarea afectivă bipolară II. Dr. Alexandra Bolos

d) Corelaţii clinico-terapeutice în patologia psihotică la vârsta a III-a. Dr. A.L. Dincă

e) Calitatea vieţii în psihiatrie. Dr. Carmen Covrig

f) Comportamentul reproductiv normal şi anormal în patologia psihiatrică. Dr. Mădălina Irina Ciuhodaru

LUNA DECEMBRIE

1. SECŢIA PEDIATRIE (4 decembrie)

a) Necesitatea actualizării tratamentului antiviral în hepatita cronică B şi C la copil. Prof. Dr. Evelina Moraru

b) Firma PHARCO - prezentare de medicament (Urinex)

c) Probleme de diagnostic în malformaţiile de tract urinar la copil - prezentare de caz. Clinica a-IV-a Pediatrie

e) Vărsătura - probleme de diagnostic la copilul cu insuficienţă renală terminală dializat. Clinica a-IV-a Pediatrie

2. SECŢIA OFTALMOLOGIE (4 decembrie)

a) Chirurgia cataractei. Prof. Dr. D. Chiseliţă, Dr. Ingrid Antohi, Dr. R. Medvichi, Dr. C. Danielescu, Dr. Dana Cudric

b) Tumoră hipofizară cu extensie supraselară - dificultăţi de diagnostic - caz clinic. Dr. Emilia Daraba, Dr. M. Robu

c) Tratamentul chirurgical modern al deficitului de acomodaţie. Prof. Dr. D. Chiseliţă, Dr. Ingrid Antochi, Dr. C. Danielescu, Dr. R. Medvichi

3. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (5 decembrie)

a) Aspecte clinico-epidemiologice privind succesele şi limitele diverselor metode contraceptive în România (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A.Gh.T. Cozma

b) Aspecte epidemiologice şi clinice ale infecţiei cu virusul rubeolei la nivel naţional şi în zona de nord-est a României. Dr. Oana Carmen Costan

c) Cercetări epidemiologice, clinice şi de laborator asupra prevalenţei şi evoluţiei complicaţiilor poststreptococice. Dr. A. Chiriţă

d) Instituţionalizarea precoce, obstacol sau factor favorizant în dezvoltarea biopsihomotorie a copiilor. Dr. F.D. Petrariu

e) Date epidemiologice privind gastropatiile. Dr. S. Gherasim

f) Probleme ale monitorizării stării de sănătate a personalului expus profesional la radiaţii ionizante din asistenţa medicală. Dr. Mihaiela Ghineţ

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (10 decembrie)

a) Posibilităţi de evaluare ale stress-ului oxidativ şi a sistemelor antioxidante (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Bobescu

b) Monitorizarea continuă la bolnavul hipertensiv (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Iliescu

c) Sargenor, Muxol, Vagostabyl - soluţii optime pentru o patologie complexă. Dr. Doina Buzatu - reprezentant medical Compania Sodimed

d) Scurtă introducere aplicată în universul meloterapiei. Conf. Dr. Laura Ciobanu

5. SECŢIA MORFOLOGIE (18 decembrie)

a) Morfologia cancerului tiroidian (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Delia Apostol Cibanu

b) Prezentări de cazuri - seminar de lame

6. SECŢIA CHIRURGIE (18 decembrie)

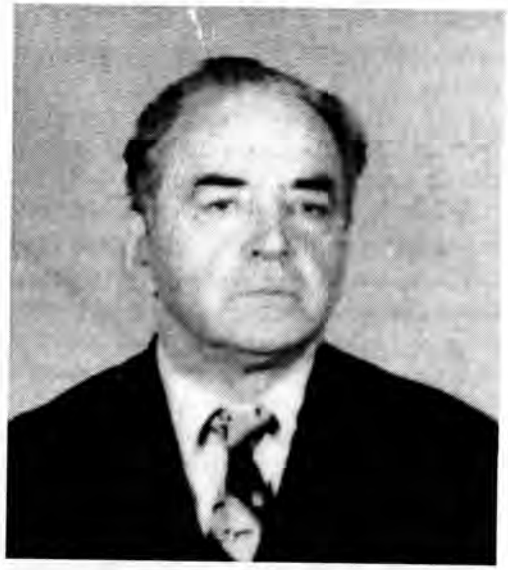
a) Colecistectomia laparoscopică la obezi. Prof. Dr. E. Târcoveanu, Conf. Dr. D. Niculescu, Conf. Dr. Şt. Georgescu, Dr. Fl. Zugun, Dr. Oana Epure, Dr. C. Bradea, Dr. R. Moldovanu

b) Diagnosticul şi tratamentul artroscopic în leziunile traumatice şi degenerative ale genunchiului. Dr. P. Botez, Dr. Aurora Creţu

c) Anevrism aterosclerotic multiplu : discuţii pe marginea unui caz. Dr. R. Popa, Dr. C. Burcoveanu, Dr. Genoveva Baroi, Dr. Oana Grigoraş

IN MEMORIAM

Prof. Univ. Dr. Doc. GHEORGHE ZAMFIR (4 septembrie 1914 - 23 ianuarie 2004)



La 23 ianuarie 2004 s-a stins din viaţă, Prof. Univ. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir, Membru Emerit al Academiei de Ştiinţe Medicale, eminent cadru didactic la Disciplina de Igienă, cercetător de valoare, care a contribuit prin întreaga sa activitate la dezvoltarea învăţământului medical ieşean şi la formarea a numeroase generaţii de medici igienişti.

Născut la 4.09.1914, în localitatea Târgu Ocna, judeţul Bacău, a absolvit liceul de băieţi din Roman în anul 1933 şi Facultatea de Medicină a Institutului de Medicină şi Farmacie Iaşi în anul 1940. Şi-a început activitatea profesională ca medic intern la Spitalul Izolarea Iaşi (1939-1940), medic secundar la Spitalul Bacău, medic şef al judeţului Fălciu (1948-1949), director al Policlinicii Huşi (1949-1950). Din anul 1950 şi-a început activitatea în cadrul Institutului de Igienă Iaşi, ca medic şef laborator (1950-1952), medic şef de secţie (1952-1956). Ulterior, a fost numit director adjunct al Institutului de Igienă Iaşi (1956-1957), iar în anul 1958 medic inspector la Secţia Sanitară a Regiunii Iaşi şi ulterior director al Institutului de Igienă Iaşi, funcţie pe care a îndeplinit-o între anii 1963-1969 şi 1975-1980.

Începând din anul 1954 şi-a început activitatea de cadru didactic în cadrul I.M.F. Iaşi, parcurgând prin concurs toate etapele : lector la Catedra de Igienă a I.M.F. Iaşi (1954-1960), conferenţiar (1960-1966), profesor universitar şi şef al Disciplinei de Igienă (1966-1984).

Un aspect deosebit al activităţii domnului Prof. Gheorghe Zamfir a fost participarea în cadrul Ministerului Sănătăţii la misiunea sanitară română din R.D.Vietnam (1959-1960), unde a desfăşurat o activitate de combatere a malariei, în cadrul leprozeriei Kin-Lap şi de asemenea a participat la prevenirea şi tratarea bolilor parazitare. A făcut parte din diverse delegaţii ministeriale, printre care şi în S.U.A.

Alte evenimente însemnate din viaţa domnului Prof. Univ. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir : din 15.03. 1967 a devenit membru al Asociaţiei Oamenilor de Ştiinţe din R.S.R., în 1967 - membru al Colegiului de redacţie al Revistei *IGIENA* iar din 1968 - preşedinte al Filialei USSM Iaşi Secţia Igienă ; în anul 1967 a obţinut titlul de doctor docent.

Prof.Univ.Dr.Doc. Gheorghe Zamfir a continuat în mod meritoriu tradiţia jalonată de către întemeietorii Igienei din Iaşi : *Acad. M. Ciucă, Prof. Dr. Al. Slătineanu, Prof. Dr. I.Bălteanu, Prof. Dr. I. Alexa, Prof. Dr. J. Niţulescu.* Alături de toţi aceşti venerabili profesori, întemeietori şi conducători ai Şcolii de Igienă şi Medicină Preventivă, cu laboratoarele ei de profil de Microbiologie, Virusologie şi Parazitologie, Prof. Univ. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir a imprimat de-a lungul timpului cercetătorilor din aceste domenii exigenţă, acurateţe, obiectivitate şi nu în ultimul rând pasiune în cercetarea ştiinţifică.

Sub directa sa îndrumare, activitatea de cercetare ştiinţifică desfăşurată de laboratoarele Catedrei şi ale Institutului de Igienă (Comunală, Alimentaţie, Muncă, Epidemiologie, Laboratorul de Radiaţii, Igienă Şcolară, Igienă Socială), s-a intensificat şi diversificat, abordând variate teme, legate de problemele pe care le-a ridicat punerea în funcţiune a marilor întreprinderi şi combinate industriale ale Moldovei.

Numeroasele consfătuiri organizate de Catedră şi de Institutul de Igienă, publicaţiile în diverse reviste de specialitate din ţară şi străinătate, au contribuit la creşterea prestigiului Şcolii de Igienă de la Iaşi. Activitatea de cercetare şi valorificarea ei pe plan ştiinţific, social şi practic, în beneficiul sănătăţii publice a fost bogată şi diversă, ceea ce a făcut ca Domnul Prof. Univ. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir să aibă o contribuţie deosebită în dezvoltarea Medicinii Preventive din România. Ca o recunoaştere a valorii sale incontestabile a fost ales membru a numeroase societăţi ştiinţifice medicale, în anul 1990 devenind Membru Emerit al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Toate aceste activităţi de cercetare ştiinţifică, ca şi de aplicare a rezultatelor cercetării în beneficiul sănătăţii populaţiei, au făcut ca şcoala de igienă ieşeană să-şi menţină valoarea ei de promotor ştiinţific, aşa cum a fost direcţionată de înaintaşi.

Pasiunea Domniei sale pentru cercetare, calităţile didactice deosebite, însoţite de grija permanentă pentru perfecţionare, au stat la baza elaborării unui număr impresionant de materiale didactice printre care aş aminti *Ghidul pentru lucrări practice de Igienă* adresate studenţilor şi tinerilor specialişti în Igienă şi *Tratatul de Igienă* (1986) volumele I, II, III, care a fost elaborat împreună cu cele mai mari personalităţi din domeniu.

Probitatea sa ştiinţifică, uriaşa putere de muncă dublată de o capacitate remarcabilă de a sintetiza şi sistematiza datele, ca şi puterea sa organizatorică deosebită, l-au ajutat să desfăşoare o serie de activităţi administrative legate de funcţionarea diferitelor foruri şi organizaţii ştiinţifice. A participat ca expert privind problemele majore de sănătate pe teritoriul Moldovei, fiind coordonator al activităţii de promovare a sănătăţii şi educaţiei pentru sănătate, în cele 8 judeţe ale Moldovei.

Numeroase generaţii de studenţi şi specialişti în domeniul Medicinii Preventive au beneficiat de sprijinul şi îndrumarea prestigioasă a Prof. Univ. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir. A condus realizarea a numeroase teze de doctorat, care au abordat o mare varietate tematică.

Personalitate de prestigiu, de o mobilitate intelectuală uimitoare, a scris monografia *"Viaţa unui medic nonagenar"* ce cuprinde aspecte deosebite din viaţa şi activitatea Domniei sale, redând totodată într-un mod foarte pitoresc atmosfera din perioada respectivă.

Domnul Prof. Univ. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir s-a dedicat întrutotul activităţii profesionale, lăsând în urma sa o şcoală de igienă bine formată, cu prestigiu în ţară şi în străinătate. Pentru noi va rămâne un model de *OM* demn de urmat.

Cei care l-au cunoscut şi apreciat l-au însoţit pe Domnul Prof. Univ. Dr. Doc. Gheorghe Zamfir pe ultimul drum, ca un omagiu adus persoanei şi personalităţii sale.

Prof. Univ. Dr. Viorica Gavăt

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei *nu vor fi acceptate*. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenţie instrucţiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaţionale.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării ariticolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 12 pcts.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG, editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0) dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

SPITALUL ŞI BISERICA "SF. SPIRIDON"